

Aus der Klinik für Innere Medizin, Schwerpunkt Kardiologie
Direktor: Prof. Dr. med. B. Maisch
Des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

In Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und
Marburg GmbH, Standort Marburg



**Das Auftreten des Late Gadolinium Enhancement in
der Magnetresonanztomographie ist assoziiert mit
einer erhöhten linksventrikulären Wandspannung
und Masse bei Patienten mit dilatativer
Kardiomyopathie**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

Dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

Vorgelegt von:

Philipp Adams

Geboren am 03.09.1983 in Paderborn

Marburg, 2012

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität
Marburg am 18.04.2012.

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan:	Prof. Dr. M. Rothmund
Referent:	Prof. Dr. P. Alter
Korreferentin:	Prof. Dr. M. Rominger

Meiner Familie.

A. Inhaltsverzeichnis

A.	Inhaltsverzeichnis.....	3
B.	Abkürzungsverzeichnis.....	5
1.	Einleitung.....	6
1.1	Kardiomyopathien.....	6
1.1.1	Klassifikation der Kardiomyopathien.....	6
1.1.2	Dilatative Kardiomyopathie.....	8
1.2	Magnetresonanztomographie.....	10
1.2.1	Kardiale Magnetresonanztomographie.....	10
1.2.2	Kontrastverstärkte Magnetresonanztomographie.....	11
1.2.2.1	Gadolinium als Kontrastmittel.....	11
1.2.2.2	Vorkommen des Late Gadolinium Enhancements	12
1.2.3	Kontrastmittelanreicherungen bei Kardiomyopathien	14
1.3	Zusammenfassung.....	16
1.4	Ziele.....	16
2.	Methoden.....	18
2.1	Patienten.....	18
2.2	Ein- und Ausschlusskriterien.....	18
2.3	Kardiale Magnetresonanztomographie - Untersuchungsablauf.....	19
2.3.1	Allgemeine Voraussetzungen und Localizer.....	20
2.3.2	Morphologie, Morphometrie und kardiale Funktion...	21
2.3.3	Late Enhancement-Messung.....	22
2.4.	Auswertung der Bilder.....	23
2.4.1	Volumetrieanalyse.....	23
2.4.2	Late Gadolinium Enhancement – Auswertung.....	25
2.5	Messung der Wandspannung.....	26
2.5.1	Hintergrund.....	26
2.5.2	Datengewinnung in dieser Studie.....	27
2.6	Verblindung.....	27
2.7	Gliederung.....	28

2.8 Statistik	28
3. Ergebnisse.....	30
3.1 Charakteristika der Studienpatienten.....	30
3.2 Linksventrikuläre Parameter	32
3.3 Einflüsse des Late Gadolinium Enhancement.....	38
4. Diskussion.....	43
4.1 Linksventrikuläre Wandspannung und linksventrikuläre Masse.....	43
4.2 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion.....	44
4.3 Late Gadolinium Enhancement-Nachweis.....	45
4.4 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	48
5. Fazit.....	50
6. Zusammenfassung.....	51
7. Summary.....	53
8. Alphabetisches Literaturverzeichnis.....	54
I. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	73
I.I Abbildungen.....	73
I.II. Tabellen.....	74
II. Tabellarischer Lebenslauf.....	74
III. Veröffentlichungen.....	74
IV. Verzeichnis der akademischen Lehrer.....	77
V. Danksagung.....	78
VI. Ehrenwörtliche Erklärung.....	79

B. Abkürzungsverzeichnis

<i>Abkürzung</i>	<i>Bedeutung</i>
Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
AT1	Angiotensin 1
CM	Kardiomyopathie (Engl.: <i>cardiomyopathy</i>)
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
Gd	Gadolinium
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HCM	Hypertrophe Kardiomyopathie
i.v.	Intravenös
ICD	Implantierbarer Cardioverter/Defibrillator
KM	Kontrastmittel
KÖF	Körperoberfläche
LGE	Late Gadolinium Enhancement
LV	Linksventrikulär (meist als Präfix für weitere Abkürzung verwendet)
LVEDP	Linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVEDV	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESP	Linksventrikulärer endsystolischer Druck
LVESV	Linksventrikuläres endsystolisches Volumen
MRT	Magnetresonanztomographie
Ns	Nicht signifikant
NYHA-Stadium	<i>Herzinsuffizienz–Stadium der “New York Heart Association”</i>
SD	Standardabweichung
SV	Schlagvolumen
Tab.	Tabelle

1. Einleitung

Die Differenzierung von Herzmuskelerkrankungen stellt noch immer eine diagnostische Herausforderung dar. Die vorliegende Arbeit untersucht die Bedeutung der kardialen Magnetresonanztomographie zur morphologischen, morphometrischen und funktionellen Charakterisierung von Kardiomyopathien (CM). Einen besonderen Stellenwert nimmt dabei die Messung des sogenannten „Late Gadolinium Enhancement“ (LGE) ein. Bei der LGE-Messung handelt es sich um eine besondere Art der Bildakquisition, die verzögert einige Minuten nach Kontrastmittelapplikation erfolgt. Dabei führen vermutlich interstitielle Veränderungen zu einem längeren Verbleiben des Kontrastmittels im Gewebe, wodurch diese späte Akquisition ermöglicht wird. Als mögliche Ursache werden veränderte Gewebeeigenschaften, wie beispielsweise eine vermehrte Fibrose, diskutiert. Diese finden sich typischerweise als umschriebene Narbe bei Patienten nach Myokardinfarkt, kommen aber auch häufig in anderer Ausprägung bei Herzmuskelerkrankungen vor. Die Ursachen für das Auftreten des LGE bei Herzmuskelerkrankungen werden noch kontrovers diskutiert und sind daher Gegenstand dieser Arbeit.

1.1 Kardiomyopathien

1.1.1 Klassifikation der Kardiomyopathien

Kardiomyopathien sind Erkrankungen des Herzmuskels, die mit kardialen Funktionseinschränkungen einhergehen. Genauer definieren lassen sich Kardiomyopathien als eine heterogene Gruppe von Erkrankungen des Myokards, die mit mechanischer und / oder elektrischer Dysfunktion einhergehen. Morphologisch kann dies u.a. mit einer Ventrikeldilatation oder Hypertrophie einhergehen [Maron 2006]. Erworbene und genetische Ursachen sind bekannt; oft liegt jedoch auch eine bis dato noch sogenannte „idiopathische“ Form vor.

Zur Klassifikation brachte die „*European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases*“ [Elliott 2008] ein Positionspapier heraus. Die darin vorgeschlagene Definition für Kardiomyopathien beschreibt diese als myokardiale Funktionsstörung bei struktureller und funktioneller Störung des Herzmuskels und gleichzeitiger Abwesenheit von Erkrankungen der Koronararterien, Herzklappenerkrankungen, arterieller Hypertonie und kongenitalen Herzerkrankungen. Die Einteilung der Kardiomyopathien folgt darin spezifischen morphologischen und funktionalen Phänotypen, die jeweils unterteilt werden in familiäre (inklusive identifizierter *de novo*-Mutationen) und nicht-familiäre Formen.

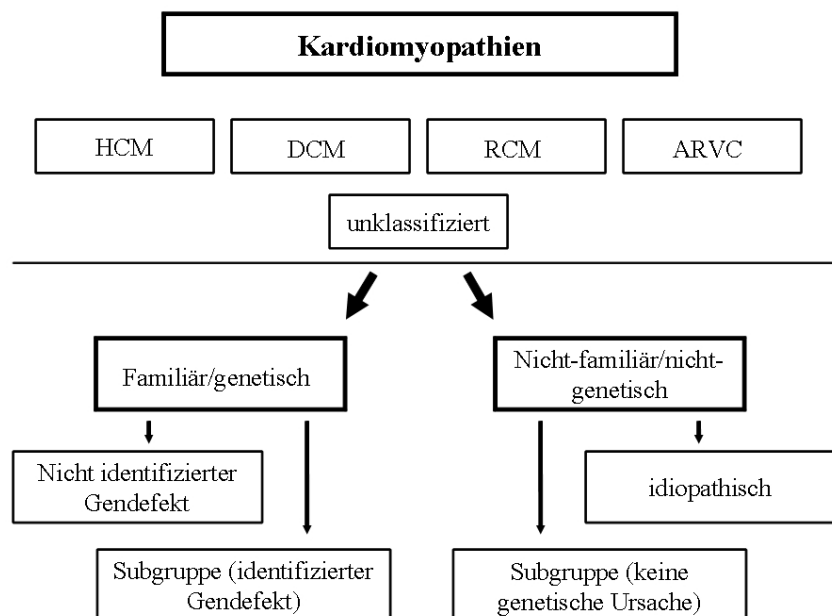


Abb. 1.1: Einteilung der Kardiomyopathien (modifiziert nach [Elliott 2008]).

(HCM – Hypertrophe Kardiomyopathie; DCM – Dilatative Kardiomyopathie; RCM – Restriktive Kardiomyopathie; ARCV – Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie).

Dieser Arbeit werden die Einteilung und die Erkenntnisse des ESC-Positionspapieres zugrunde gelegt [Elliott 2008].

1.1.2 Dilatative Kardiomyopathie

Die DCM ist charakterisiert durch eine Dilatation und Pumpschwäche des linken oder beider Ventrikel [Richardson 1996; Rominger 1999a; Elliott 2000; De Smet 2011]. Die Prävalenz liegt bei etwa 1:2.500 [Codd 1989; Maron 2006]. Damit ist die DCM, unter Betrachtung aller Altersklassen, die am häufigsten vorkommende Form der Kardiomyopathien. Die Ursachen für eine DCM sind vielfältiger Natur. Sie kann sowohl von sogenannter idiopathischer [Fatkin 2002; De Smet 2011] als auch genetischer [Maron 2006; Elliott 2008; Pankuweit 2009; Maisch 2010] Natur sein. Dabei lassen sich als genetische Faktoren Sarkomer-Genmutationen, Mutationen an Troponin I und Troponin T sowie weitere Mutationen finden [Shaw 2002; Fatkin 2002; Maron 2006; Elliott 2008]. Weiterhin kommen virale, autoimmune [Pankuweit 2008; Maisch 2010], toxische (besonders alkoholtoxische [Richardson 1996; Fatkin 2002]) oder kardiovaskuläre [Richardson 1996] sowie andere sekundäre Ursachen [Elliott 2000] in Frage. Dabei gelten jeweils die von Elliott et al. [Elliott 2008] formulierten Ausschlusskriterien (vgl. 1.1.1).

Klinische Symptome einer DCM resultieren vorwiegend aus der Herzinsuffizienz mit Ruhe- bzw. Belastungsdyspnoe, Abgeschlagenheit, Leistungsschwäche und Beinödemen. Der Verlauf der DCM ist häufig progressiv. Sie ist der dritthäufigste Grund für Herzinsuffizienz und der häufigste Grund für Herztransplantationen [Maron 2006]. Mortalitätsfaktoren sind dabei in der Regel Arrhythmien, Thrombembolien und plötzlicher Herztod [Richardson 1996; Assomull 2006; Maron 2006; Renz-Polster 2008]. Zur Risikoabschätzung für oben genannte Ereignisse eignet sich die kontrastgestützte kardiale MRT-Untersuchung [Assomull 2006; Belloni 2008; Shimizu 2010]. Therapeutische Ansätze sind neben der Herzinsuffizienztherapie die Behandlung und Vorbeugung von Herzrhythmusstörungen sowie die Behandlung relevanter Begleiterkrankungen wie arterielle Hypertonie, Hyperthyreose, hohes Fieber oder Anämie [Renz-Polster 2008]. Die medikamentöse Basistherapie der systolischen Herzinsuffizienz folgt dabei den Empfehlungen und Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie [Hoppe 2005; Hoppe 2007] (Tab. 1.1). Die Basistherapie umfasst hierbei einen ACE-Hemmer (Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer) und einen β -Blocker. Bei Flüssigkeitsretention und ab Stadium

NYHA III („*New York Heart Association*“ – Stadium drei) kommen zusätzlich Diuretika hinzu.

	Symptomatische Therapie	Mortalitäts- / Morbiditätssenkung
NYHA I	<ul style="list-style-type: none"> • Diuretika möglichst niedrig dosiert 	<ul style="list-style-type: none"> • ACE-Hemmer / AT1-Antagonisten • β-Blocker bei Z.n. Myokardinfarkt • Aldosteron-Antagonisten bei Z.n. Myokardinfarkt
NYHA II	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Zusätzlich:</i> Diuretika bei Flüssigkeitsretention 	<ul style="list-style-type: none"> • „<i>first line</i>“: ACE-Hemmer (oder: AT1-Antagonisten) • <i>Zusätzlich:</i> β-Blocker und Aldosteron-Antagonisten bei Z.n. Myokardinfarkt
NYHA III	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Zusätzlich:</i> Diuretika und Herzglykoside bei persistierenden Symptomen • Unterstützungssysteme: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Schrittmacher, CRT ◦ ICD 	<ul style="list-style-type: none"> • ACE-Hemmer/AT1-Antagonisten • β-Blocker • <i>Zusätzlich:</i> Aldosteron-Antagonisten
NYHA IV	<ul style="list-style-type: none"> • Diuretika • Herzglykoside • Nitrate • <i>Intermittierend:</i> positiv inotrope Unterstützung • Unterstützungssysteme: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Schrittmacher, CRT ◦ ICD 	<ul style="list-style-type: none"> • ACE-Hemmer/AT1-Antagonisten • β-Blocker • <i>Zusätzlich:</i> Aldosteron-Antagonisten

Tab. 1.1: Medikamentöse Basistherapie der systolischen Herzinsuffizienz (modifiziert nach [Hoppe 2007]).

(ACE – Angiotensin-Converting-Enzym; AT1 – Angiotensin 1; CRT – kardiale Resynchronisationstherapie; ICD – implantierbarer Cardioverter/Defibrillator).

Bei ausgeprägter Symptomatik ist zusätzlich ein Aldosteronantagonist möglich. Diese genannten Substanzen wirken sich günstig auf den Verlauf und damit auf die Prognose der Erkrankung aus.

Verbleibt trotz Therapie die LVEF < 30 % [Grimm 2003] bzw. < 35 % (nach SCD-HeFT-Kriterien [Bardy 2005; Maisch 2010]), ist auch primärprophylaktisch

eine ICD-Implantation zu erwägen. Bei asynchroner Kontraktion und Schenkelblock im EKG wäre zur funktionellen Verbesserung ergänzend eine Resynchronisationstherapie (CRT) möglich.

1.2 Magnetresonanztomographie

Die kardiale MRT ist die Referenzmethode zur Messung der kardialen Funktionsparameter bei Patienten mit Kardiomyopathien [Task Force Report 1998, Seite 28; Wagner 2003; Alfakih 2004; Pennell 2004; Keenan 2007; Alpendurada 2008; Belloni 2008; Hombach 2010; Mewton 2011].

1.2.1 Kardiale Magnetresonanztomographie

Bei der kardialen MRT dienen Spinecho-Sequenzen (SE-Sequenzen) mit T1-Wichtung der Beurteilung morphologischer Informationen [Task Force Report 1998]. Hierbei lassen sich Herz- und Gefäßwände sowie pathologische Strukturen wie beispielsweise Thromben morphologisch gut darstellen. SE-Sequenzen mit T2-Wichtung dienen der Gewebecharakterisierung. Unbewegte Flüssigkeiten und Strukturen mit hohem Gehalt an Protonen werden hierbei signalintensiv dargestellt (z.B. Perikardergüsse).

Gradientenecho-Sequenzen (GE-Sequenz; Cine-Technik) dienen der Funktionsbeurteilung des Myokards [Task Force Report 1998]. Hierbei werden fließende Flüssigkeiten (z.B. Blut) hell und umgebende Strukturen signalarm grau bis dunkel dargestellt (sog. „*Bright blood*“ - Technik) [Schulte 2005, Kapitel 5.6; Weishaupt 2009].

1.2.2 Kontrastverstärkte Magnetresonanztomographie

1.2.2.1 Gadolinium als Kontrastmittel

In der kontrastgestützten MRT werden Gadolinium- (Gd-) haltige Kontrastmittel (Standardsubstanz Gadolinium-DTPA) verwendet. Diese verkürzen die T1-Zeit der umliegenden Protonen durch eine Energieübertragung und beschleunigen damit deren Relaxation [Weinmann 1984; Nelson 1995; Hombach 2005; Schulte 2005, Kapitel 8; Kauffmann 2006, Seite 126; Mewton 2011].

Die biologische Halbwertszeit von Gd-DTPA beträgt ca. 90 Minuten, wobei das Kontrastmittel (KM) vollständig glomerulär filtriert wird [Shelloc 1999]. Magnevist® (Bayer Schering Pharma, Berlin, Deutschland) ist seit 2007 bei Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ kontraindiziert, bei einer GFR im Bereich von $30\text{-}59 \text{ ml/min/1,73m}^2$ soll die Indikation streng gestellt werden. Ausweichmöglichkeiten bestehen ggf. in anderen bildgebenden Verfahren oder aber in der Wahl anderer Gd-haltiger KM wie Gadovist® (Bayer Schering Pharma, Berlin, Deutschland), welches auch für eine Verwendung bei einer GFR von unter $30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ zugelassen ist. Grund für diese Einschränkung ist das erstmals 1997 beobachtete Auftreten der nephrogenen systemischen Fibrose (NSF) bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz im Zusammenhang mit Gd-haltiger KM-Gabe [Michaely 2007].

Das Kontrastmittel verteilt sich nach i.v.-Applikation initial intravasal und diffundiert danach passiv in und durch den Extrazellularraum [Weinmann 1984]. Unter physiologischen Bedingungen findet keine Anreicherung im Extrazellularraum statt; unter pathologischen Bedingungen kann hingegen eine Anreicherung nachgewiesen werden. Je mehr Gd sich in einem Bereich anreichert, umso heller erscheint das entsprechende Areal im T1-gewichteten MRT-Bild (Konzentrationsabhängigkeit).

In verschiedenen Arbeiten [Friedrich 1998; Mahrhold 2004; Abdel-Aty 2004; Vohringer 2007, Hundley 2010] wurde gezeigt, dass es bei inflammatorischen Herzerkrankungen zu einer vermehrten Signalintensität in Ödem-sensitiven

Sequenzen (T2-Wichtung) komme. Diese solle auf einen vermehrten Protonengehalt im Rahmen des inflammationsbedingten Ödems zurückzuführen sein, wobei die Menge des Ödemwassers mit der beobachteten relativen myokardialen T2-Signalintensität ($T2 \text{ SI}_{\text{Myokard}} / \text{SI}_{\text{Skelettmuskel}}$; T2w, gemessen in Kurzachse) geschätzt werden könne [Stork 2007].

Mit den dazugehörigen grundlegenden (patho-) physiologischen Mechanismen beschäftigten sich Kim et al. [Kim 1996]. Sie zeigten am Tiermodell, dass in akut infarzierten Arealen sowohl die „Wash-in“- als auch die „Wash-out“-Kinetik verändert sei. So verbleibe das Kontrastmittel durch Veränderungen des interstitiellen Raumes länger am Ort (verlangsamter „Wash-out“) und ließe sich daher auch für Spätaufnahmen als sogenanntes „Late (Gadolinium) Enhancement“ (LGE) ca. 10 bis 12 Minuten nach Kontrastmittelanwendung nutzbar machen. Darüber hinaus solle unter der Vorstellung einer vermehrten Perfusion oder gar Hypervaskularisation sogar eine raschere Kontrastmittelanflutung im Gewebe (in T1-Wichtung) darstellbar sein (= erhöhter „Wash-in“) [Kim 1996; Alpendurada 2008].

Wichtig anzumerken ist, dass das LGE nicht als Absolutwert zu verstehen ist, sondern dass die Helligkeit (der Kontrast) immer in Beziehung zum gesunden, normalen Myokard gesetzt werde [Vohringer 2007].

1.2.2.2 Vorkommen des Late Gadolinium Enhancements

Veränderungen des Interstitiums treten bei einer Vielzahl kardialer Erkrankungen auf. Im akuten Myokardinfarkt beispielsweise kann ein interstitielles Ödem entstehen. In der Folge entsteht aufgrund von Myozytennekrosen häufig eine Fibrose. In diesem vergrößerten interstitiellen Raum kann ein gewebeängiges Kontrastmittel länger verbleiben. Bei Kardiomyopathien entwickelt sich ebenfalls eine, in diesem Fall diffuse Fibrose [Pfeffer 1990; Kim 1996; Rehwald 2002; Abdel-Aty 2004; Assomull 2007, Hundley 2010].

Es wurde gezeigt, dass die Gd-Konzentration in den akut und chronisch

infarzierten Regionen im Vergleich zu normalem Gewebe erhöht ist (im akuten Infarkt um $235 \pm 24\%$ und im chronischen Infarkt um $332 \pm 28\%$ [Rehwald 2002, Seite 227]).

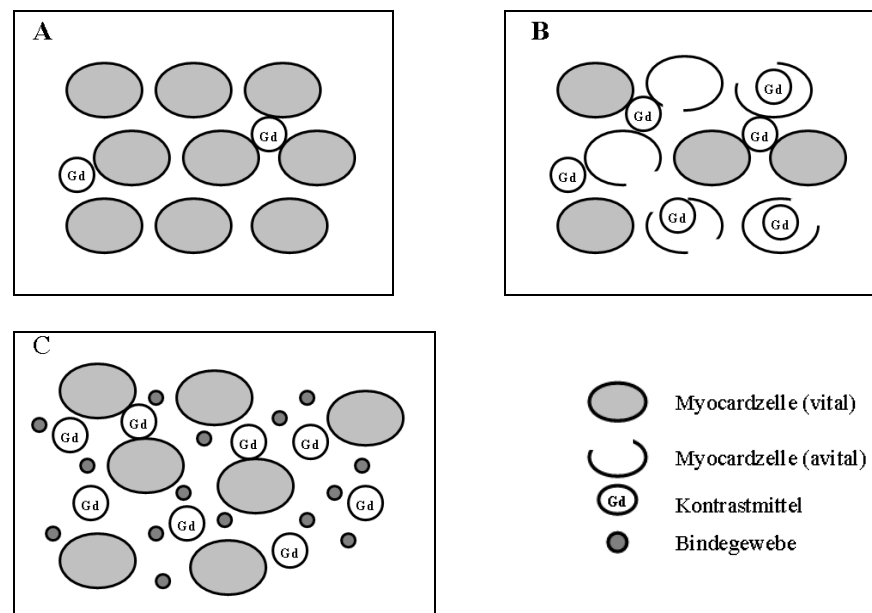


Abb. 1.2: Kontrastmittelanreicherung im Herzmuskelgewebe.

A) normales Gewebe, B) akutes Stadium (z.B. Post-Myokardinfarkt) C) chronisches Stadium mit vermehrter Fibrosierung (modifiziert nach [Mahrhold 2008]).

In weiteren Studien konnte ebenfalls nachgewiesen werden, dass das LGE-Signal in Lokalisation und Ausdehnung histologisch gesicherten akuten [Judd 1995; Kim 1996] und chronischen [Kim 1996; Lauerma 2000; Pereira 2000] Infarktzone entspräche. Mittels des LGE ist somit eine Quantifizierung des Infarktareals möglich; die daraus folgenden potenziellen prognostischen Aussagen wurden bereits mehrfach beschrieben [Kim 1999; Kim 2000; Ichikawa 2005; Barclay 2007; Hombach 2010; Schelbert 2010].

LGE scheint somit vermehrt aufzutreten, wenn das normale Interstitium durch verschiedene pathophysiologische Mechanismen verändert worden ist. Nach Infarkten dürfte hierbei eine vermehrte Fibrosierung eine grundlegende Rolle spielen [Judd 1995; Kim 1996; Kim 2000; Lauerma 2000; Rehwald 2002; Kramer 2006; Assomull 2007; Flett 2010]. Darüber hinaus spielt jedoch auch ein interstitielles Ödem eine Rolle [Mewton 2011; Dall'Armellina 2011]. Die

Ursachen bei den Kardiomyopathien scheinen vielfältiger Natur zu sein und sind daher Gegenstand dieser Arbeit. Neben fibrotischen Veränderungen [Brilla 2000] dürfte es eine Reihe weiterer, maßgeblicher Ursachen geben, die sich zwischen den einzelnen Kardiomyopathieformen in ihrer Relevanz und Auftretenswahrscheinlichkeit unterscheiden dürften.

1.2.3 Kontrastmittelanreicherungen bei Kardiomyopathien

Zur Differenzierung einer ischämischen Herzerkrankung von einer nicht-ischämischen Herzerkrankung sowie zur weiteren Differenzierung der einzelnen Kardiomyopathieformen eignet sich die MRT einschließlich *first-pass*-Kontrastmittelapplikation und LGE [Hombach 2011]. Aufgrund der pathophysiologischen Unterschiede der einzelnen Erkrankungen kann man neben den morphologischen Kriterien die einzelnen Formen der Kardiomyopathien durch die Lokalisation und Ausdehnung von Kontrastmittelanreicherungen unterscheiden. Die Möglichkeit zur Unterscheidung ist besonders im Hinblick auf die unterschiedliche Prognose in Bezug auf Morbidität und Mortalität der einzelnen CM-Formen von Bedeutung [Felker 2000].

Bei der ischämischen Herzerkrankung finden sich Anreicherungen von Kontrastmittel vorwiegend subendokardial oder, ausgedehnter, transmural. Diese können typischerweise einem spezifischen Versorgungsgebiet einer epikardialen Koronararterie zugeordnet werden [McCrohon 2003; Nagel 2007; Mahrholdt 2008; Hombach 2011]. Bei nachweisbarem Kontrastmittel einer Kardiomyopathie nicht-ischämischen Ursprungs sei selbiges hingegen meist intramyokardial oder subepikardial lokalisiert [McCrohon 2003; Nagel 2007; Hombach 2011].

Bei der hypertrophischen Kardiomyopathie (HCM) liegen charakteristischerweise Kontrastmittelanreicherungen im interventrikulären Septum und an den Insertionsstellen des rechten Ventrikels vor [Choudhury 2002; Mahrholdt 2008; Maron 2009; Hundley 2010].

Kardiomyopathien bei Multisystemerkrankungen lassen sich ebenfalls mittels kontrastgestützter MRT darstellen [Silva 2007; Hombach 2011]: So finden sich

bei der Sarkoidose epikardiale Anreicherungen, die in der Regel keinem Versorgungsgebiet einer Koronararterie entsprechen [Smedema 2005; Belloni 2008; Mahrholdt 2008]. Bei einer Amyloidose finde sich häufig ein stark ausgeprägtes, diffuses LGE als Ausdruck der interstitiellen Amyloideinlagerungen [Maceira 2005; Belloni 2008; Mahrholdt 2008; Vogelsberg 2008; Seyd 2010].

Bei der Tako-tsubo-Kardiomyopathie erscheine ein LGE lediglich unregelmäßig, so dass hier verschiedene Einflussfaktoren wie z.B. ebenfalls eine erhöhte LV-Wandspannung in Betracht zu ziehen sind [Alter 2009; Rolf 2009].

Für die Diagnostik der arrhythmogenen rechtsventrikulären Kardiomyopathie (ARVC) scheint die kontrastgestützte Untersuchung nicht geeignet zu sein, da laut Belloni et al. hierfür keine signifikanten Daten vorliegen würden, was auf die in den meisten Fällen sehr dünnen Herzwände zurückzuführen sein solle [Belloni 2008].

Bei der DCM wird das Auftreten von LGE kontrovers diskutiert. Es finde sich nur bei knapp der Hälfte der Betroffenen [McCrohon 2003; Mahrholdt 2004; Nagel 2007; Mahrholdt 2008, Looi 2010]. Bei Nachweis eines LGE finde sich dieses typischerweise streifig in der Mitte der Myokardwand [Al-Mallah 2010; Looi 2010; Hombach 2011] oder diffus, fleckförmig verteilt.

Es wurde vermutet, dass die Ortsauflösung der MRT nicht immer ausreichend sei, ein LGE zur Darstellung zu bringen [Mahrholdt 2008]. Dies könnte jedoch auch auf die verschiedenen Ursachen für eine DCM (vgl. 1.1.2) mit jeweils unterschiedlichen klinischen Ausprägungen der Erkrankung [Alpendurada 2008] zurückzuführen sein. Diskrepanz hierzu sind die histopathologischen Untersuchungen von Unverferth et al., die zeigen, dass die Fibrose bei der DCM am stärksten subendokardial vorkommt [Unverferth 1986; Brilla 2000], die dem MRT-Nachweis von vorwiegend myokardial lokalisiertem LGE [Al-Mallah 2010; Looi 2010] widersprechen. Dem ist zu entnehmen, dass es bei der DCM nach wie vor unklar ist, welche genaue Rolle das LGE bei dieser Erkrankung spielt und durch welche Faktoren es bedingt sein könnte.

1.3 Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass LGE in Infarktarealen bei ischämischen Herzerkrankungen im Zuge von fibrotischen Umbauten („*fibrotic remodeling*“) gefunden wurde [Judd 1995; Kim 1996; Kim 2000; Lauerma 2000; Rehwald 2002; Assomull 2007]. Auch bei der hypertrophen Kardiomyopathie liegt eine ähnlich einstimmige Studienlage wie beim Myokardinfarkt vor. Es sind auslösende genetische Faktoren [Branzi 1985; Brouwer 2010] bekannt und eine Assoziation von fibrosierten Arealen und dem Auftreten von LGE konnte für die HCM histopathologisch nachgewiesen werden [Moon 2004; Hundley 2010]. Ferner sei ein klarer Zusammenhang zwischen dem Auftreten von LGE und dem Auftreten von Arrhythmien nachzuweisen [Kwon 2008; Al-Mallah 2010; Wang 2010; Nojiri 2011].

Bei der DCM wird das Auftreten des LGE hingegen weiterhin kontrovers diskutiert [Alpendurada 2008; Maron 2009; O'Hanlon 2010; Yilmaz 2010]. Die von Mahrholdt et al. [Mahrholdt 2008] als Auslöser diskutierte vermehrte Fibrosierung in Anlehnung an die Ursachen beim Myokardinfarkt sowie bei der HCM dürften allenfalls eine Teilursache darstellen. Weitere auslösende Faktoren sind allerdings noch nicht ausreichend beschrieben.

1.4 Ziele

In der vorliegenden Arbeit sollen bislang nicht beachtete Faktoren untersucht werden, die zum Auftreten eines LGE bei DCM führen können. Es wurde bereits vielfach gezeigt, dass LGE ein ungünstiger prognostischer Marker sei [Assomull 2006; Wu 2008; Shimizu 2010]. Auf der anderen Seite scheint jedoch dessen prognostische Aussagekraft wiederum limitiert. So zeigten Hombach et al. [Hombach 2009], dass dem LGE lediglich bei univariater Analyse, nicht jedoch bei multivariater Analyse, eine prognostische Bedeutung zukommt. Das legt die Vermutung nahe, dass LGE möglicherweise lediglich ein Surrogatmarker ist und die eigentlichen Ursachen für eine Verschlechterung der Prognose bislang unerkannt blieben [Hombach 2009]. An dieser Stelle kann die Beziehung des

LGE zur ansteigenden linksventrikulären Wandspannung als ein weiterer wichtiger Parameter von Interesse sein. Diese kann unter Verwendung von kardialer Magnetresonanztomographie auf der Basis von ventrikulärem Volumen, Masse und intraventrikulärem Druck bestimmt werden.

Daher wird in dieser Arbeit die Hypothese untersucht, ob eine ansteigende linksventrikuläre Wandspannung assoziiert ist mit dem vermehrten Auftreten von LGE.

2. Methoden

2.1 Patienten

Im Herzzentrum des Marburger Universitätsklinikums wurden 300 Patienten mit Verdacht auf dilatative nicht-ischämische Kardiomyopathie untersucht. Dabei zeigten die Patientendaten eine große Streubreite in Bezug auf linksventrikuläre Funktion und linksventrikuläres Volumen. Dies sollte zum einen das breite Spektrum von schwerer systolischer Schädigung des linken Ventrikels bis hin zu erhaltener, normwertiger linksventrikulärer Funktion abdecken. In Bezug auf das linksventrikuläre Volumen wurde die Spanne von schwerer Ventrikeldilatation bis hin zu nicht-dilatiertem, normwertigem Ventrikel betrachtet.

Das Einverständnis der Patienten zur Teilnahme an der Studie („*written informed consent*“) lag von allen Patienten vor.

Das Projekt wurde der Marburger Ethikkommission vorgelegt, wobei es keine Einwände gegen dessen Durchführung gab.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien zur Studienteilnahme waren schwerwiegende Erkrankungen von Leber und Schilddrüse, Alkoholabusus, Karzinomkrankungen und andere schwere systemische Erkrankungen, die eine Kontraindikation für eine der erforderlichen Untersuchungen bedingt hätten.

Die gängigen Kontraindikation für eine MRT-Untersuchung [Shellock 1999; Task Force Report 1998; Schulte 2005, Kapitel 6; Shellock 2008] wurden beachtet.

Patienten mit Belastungs-Angina, Brustschmerzen oder Dyspnoe wurden mit einem Standard-12-Kanal-EKG untersucht; bei unklaren Fällen schloss sich eine Ergometrie an.

Das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit (KHK) war bei den Patienten bereits vor Einschluss in die Studie im Rahmen der Routinediagnostik

ausgeschlossen worden.

Durch eine Herzkatheteruntersuchung konnten der linksventrikuläre enddiastolische Druck (LVEDP) und der endsystolische Druck (LVESP) sowie der Aortendruck gemessen werden. Die Druckmessung erfolgte mit der aktuellen Standardmethode unter Verwendung eines Statham®-Druckwandlers. Falls indiziert, erhielten die Patienten eine Begleitmedikationen zur Therapie einer Herzinsuffizienz.

2.3 Kardiale Magnetresonanztomographie - Untersuchungsablauf

Die Untersuchungen wurden jeweils an einem 1,5 Tesla MRT des Marburger Universitätsklinikums (Magnetom Sonata, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Die Untersuchung folgte einem standardisierten Protokoll für CM [Alter 2007; Alter 2008a]. Einen kurzen Überblick gibt folgendes Diagramm:

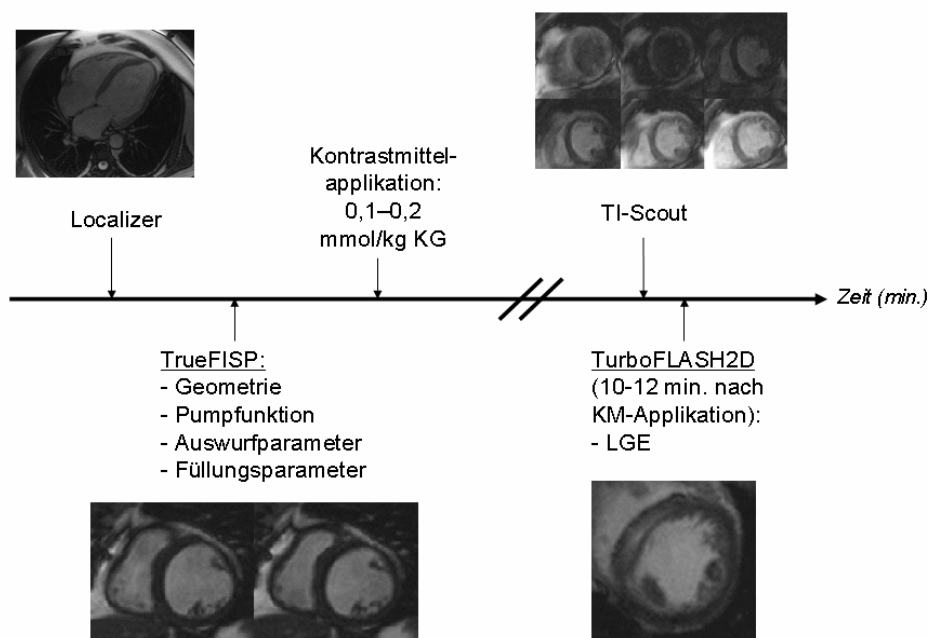


Abb. 2.1: Kardiale Magnetresonanztomographie-Untersuchungsablauf.

(LGE – Late Gadolinium Enhancement; KM – Kontrastmittel; kg KG – Kilogramm Körpergewicht; MRT-Sequenzen: siehe Text).

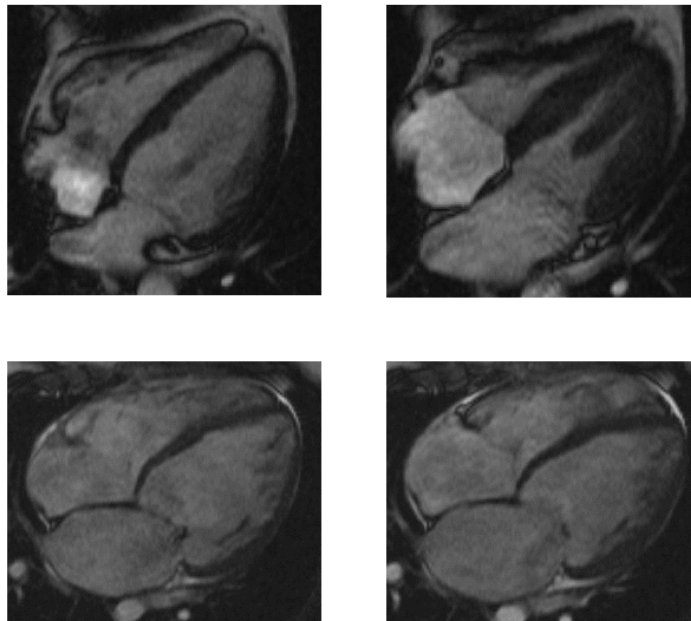


Abb. 2.2 – Vergleich eines Patienten mit normaler Ejektionsfraktion (EF: 60%; oben) mit einem Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie (EF: 20%; unten) im 4-Kammer-Blick (jeweils Enddiastole links und Endsystole rechts).

Nebenbefundlich leichtgradige Mitralklappen- und Trikuspidalklappeninsuffizienz (am ehesten auf die dilatative Kardiomyopathie zurückzuführen; unten).

2.3.1 Allgemeine Voraussetzungen und Localizer

Der Ablauf einer MRT-Untersuchung des Herzens besteht aus verschiedenen, aufeinander aufbauenden Schritten. Alle Bilder werden jeweils EKG-getriggert und in Atemanhalte-technik („*breath-hold*-Technik“, Atemstopp endinspiratorisch [Holland 1998; Keenan 2007]) erstellt. Des Weiteren findet eine Oberflächenspule, eine sogenannte *Phased-array*-Spule, die auf dem Brustkorb des Patienten platziert wird, Verwendung, um das Signal/Rausch-Verhältnis im Vergleich zur Körperspule zu verbessern. Eine *Phased-array*-Spule besteht dabei aus mehreren Einzelspulen, die untereinander verbunden sind und direkt auf dem Körper des Patienten positioniert werden [Schulte 2005, Kapitel 1].

Der Beginn einer MRT-Untersuchung besteht aus dem sogenannten Localizer. Die dabei angefertigten Standardebenen umfassen den Basis-Localizer mit raumachsenorientierter Schichtorientierung sowie die jeweils

herzachsenorientierten 2-Kammer-, 4-Kammer- und Kurzachsen-Localizer.

2.3.2 Morphologie, Morphometrie und kardiale Funktion

Mittels Gradientenecho-assoziierten SSFP-Sequenzen („steady-state free precession“) (coronar/sagittal/transversal nativ) werden, angepasst an die Localizer, Cine-Bilder generiert [Keenan 2007; Schwab 2009; Al-Mallah 2010; Attili 2010]. Dabei wird das Herz in den verschiedenen Phasen des Herzzyklus von der Enddiastole bis zur Endsystole abgebildet, wobei jeweils von der Basis bis zur Herzspitze (Apex) das komplette Herz dargestellt wird (TrueFISP; Schichtdicke/*slice* 6mm; Abstand/*gap* 4mm) [Alter 2008b]. Die Auswertung dieser Bilderserie erlaubt Aussagen über die Geometrie (Masse („*myocardial mass*“) bei bekannter Dichte von 1,05g/ml) und Volumina (LVEDV, LVESV)) sowie über die Pumpfunktion des linken Ventrikels (globale und regionale Wandbewegung sowie linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)). Darüber hinaus ergibt sich die Möglichkeit, die Cine-MRT zur Darstellung der ventrikulären Auswurf- und Füllungsparameter zu nutzen [Rominger 1999a; Belloni 2008]. Hierzu eignen sich neben den SSFP-Sequenzen auch FLASH2D-Sequenzen (coronar/sagittal/transversal nativ), ebenfalls eine Unterform der Gradientenecho-Sequenz. Dabei werden fließendes Blut hell und die umgebenden Strukturen grau bis dunkel abgebildet.

Zur Beurteilung der Herzmorphologie dienen weiterhin T2-Haste-Messungen (sagittal/transversal). Haste steht dabei für „*Half-Fourier-Acquired Single Shot Turbo Spin Echo*“ [Schulte 2005, Kapitel 5.6]. Der Unterschied gegenüber der ebenfalls verwendeten Turbo-SE/T2 transversal nativ, einer *Black-Blood*-Technik (fließendes Blut wird schwarz und umgebende Strukturen grau dargestellt [Schulte 2005, Kapitel 5.6]) besteht darin, dass bei der T2-Haste mehrere Schichten gleichzeitig in Atemanhaltetechnik generiert werden können, während bei der TSE/T2 jeweils nur eine Schicht generiert werden kann. Dadurch erhält man bei der TSE/T2 eine bessere Auflösung, was jedoch mit einer längeren Untersuchungszeit einhergeht. Daher wird die Wahl u.a. an die ggf. krankheitsbedingten eingeschränkten Möglichkeiten des jeweiligen Patienten angepasst.

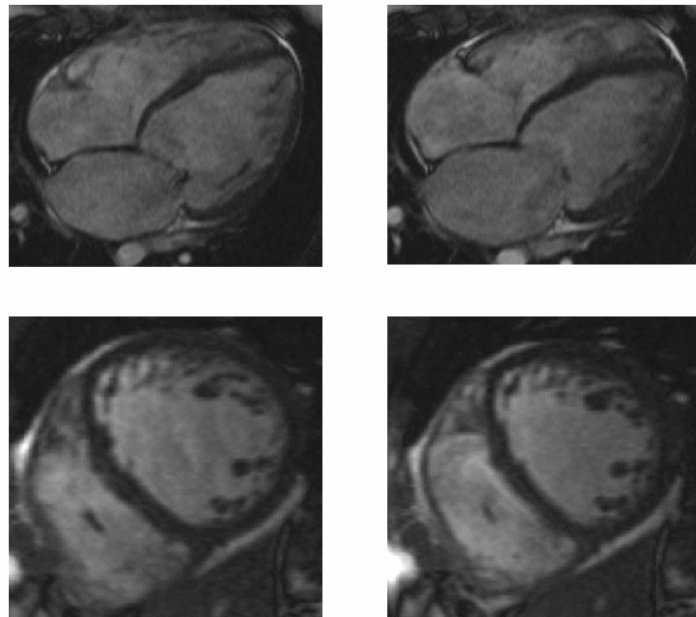


Abb. 2.3 – Patient mit dilatativer Kardiomyopathie, Ejektionsfraktion 20%: oben 4-Kammer-Blick in Enddiastole (links) und Endsystole (rechts), unten Kurzachse in Enddiastole (links) und Endsystole (rechts) mittventrikulär.

2.3.3 Late Enhancement-Messung

Zur sogenannten Late Enhancement-Messung wird gadoliniumhaltiges Kontrastmittel intravenös (i.v.) appliziert (0,2 mmol/kg Körpergewicht) [Schulte 2005, Kapitel 21; Alter 2007]. Hierzu wird Gd-DTPA (Magnevist®, Bayer Schering Pharma, Deutschland, ca. 30ml; Gadovist®, Bayer Schering Pharma, Deutschland, ca. 15ml) verwendet. Als Zugang dient in der Regel eine Cubitalvene.

Als Sequenzen werden hierfür wiederum sogenannte „*Fast low-angle spot*“ [Simonetti 2001; Schulte 2005, Kapitel 5.6; Alter 2007; Alter 2008a] verwendet. Zuerst erfolgt die Erstellung eines sogenannten TI-Scouts in kurzer Herzachse mittventrikulär, bei dem mit verschiedenen Inversionszeiten die optimale TI-Zeit ermittelt wird, bei der das gesunde Myokard möglichst kein Signal abgibt [Simonetti 2001]. Im Verlauf erfolgt dann die LGE-Messung ca. 12-15 Minuten nach Kontrastmittelgabe in Kurzachse über den gesamten Ventrikel.

2.4. Auswertung der Bilder

2.4.1 Volumetrieanalyse

Zur Volumetrieanalyse werden mit dem Nachbearbeitungsprogramm ARGUS® (Siemens Medical Solutions, Erlangen) [Alter 2008b] die Kurzachsen-Cine-Messungen ausgewertet. Hierzu werden im ersten Schritt die endsystolische und die enddiastolische Herzphase definiert. Dies geschieht vorzugsweise visuell anhand der kleinsten bzw. größten Ventrikelvolumen, ist aber auch anhand der Stellung der Herzklappen möglich. In einem weiteren Schritt werden die Schichten definiert, die endsystolisch und enddiastolisch die Ventrikelbasis und die Ventrikelspitze beinhalten. Die anderen Schichten werden von der Analyse ausgenommen [Rominger 1999b].

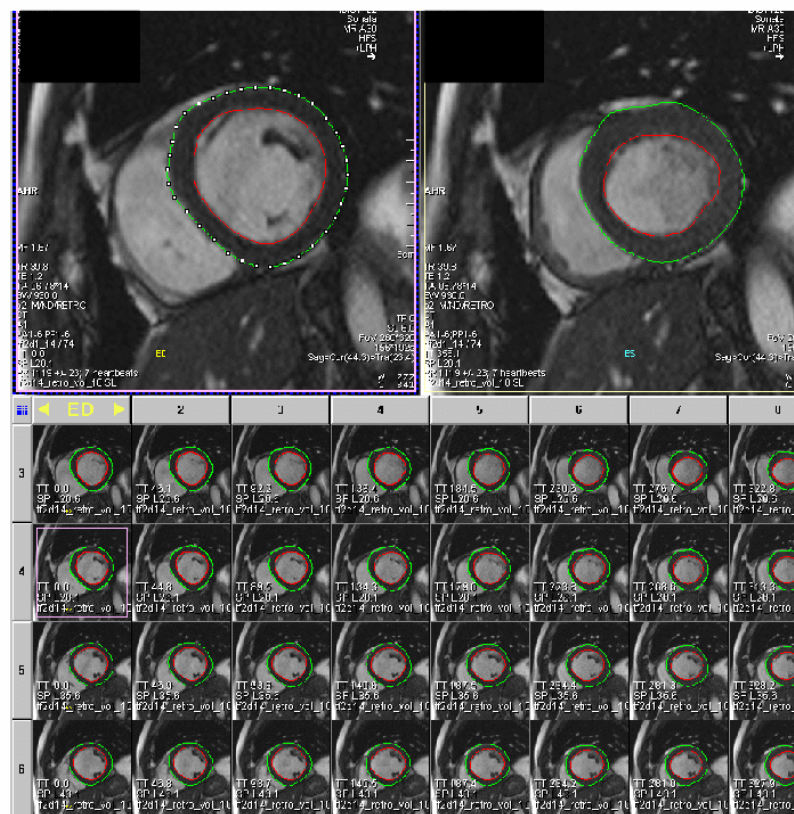


Abb. 2.4: ARGUS®-Bilderauswertung.

(ED – Enddiastole; ES – Endsystole).

Im dritten Schritt werden nun Endokard und Epikard von der Herzspitze bis zur Herzbasis auf allen Schichten konturiert („*Region of interest*“ (*roi*)). Hierbei werden die Papillarmuskeln zum Ventrikellumen hinzugerechnet [Rominger 1999b; Schulte 2005, Kapitel 14].

Durch die ARGUS®-Berechnung erhält man so die Werte für enddiastolisches Volumen (EDV) und endsystolisches Volumen (ESV) sowie den Herzindex. Die Bestimmung der Werte erfolgt dabei nach der Simpson-Regel, indem die Flächen der aneinanderliegenden Einzelschichten der MRT-Untersuchung addiert und mit der Schichtdicke multipliziert werden [Rominger 1999b; Rominger 2000]. Als Normwerte (normalisiert auf die Körperoberfläche) wurden hierbei ein EDV von < 90ml und ein ESV von < 35ml angenommen [Grebe 2004] (Tab. 2.1).

	Normwerte
LVEDV [ml/m ²] *	43-90
LVESV [ml/m ²] *	10-35
LVEF [%] +	54-74
LV-Masse [g/m ²] +	37-83
Herzindex [l/min/m ²] #	2,5-4,0

Tab. 2.1: Normwerte; normalisiert auf die Körperoberfläche für den linken Ventrikel
[* Grebe 2004; + Schulte 2005, Kapitel 14 (Bereich = Mittelwert ± 2SD); # Renz-Polster 2008, Seite 32].

(LV – linksventrikulär; EDV – enddiastolisches Volumen; ESV – endsystolisches Volumen; EF – Ejektionsfraktion; SD - Standardabweichung).

Der Herzindex ist das Verhältnis von Herzzeitvolumen (HZV) zur Körperoberfläche und berücksichtigt daher Größen- und Gewichtsunterschiede der einzelnen Patienten. Die Körperoberfläche (KÖF) wurde hierfür nach der DuBois-Formel [Du Bois 1989] aus Körpergröße und Körpergewicht berechnet. Durch die Bestimmung des Herzindex wird somit das HZV unterschiedlicher

Patienten vergleichbar. Der Normwert liegt bei 2,5-4,0 l/min/m² [Renz-Polster 2008, Seite 32].

Aus den oben genannten Werten sind darüber hinaus das Schlagvolumen (SV = EDV – ESV; ebenfalls normalisiert auf die KÖF) sowie die Ejektionsfraktion (EF = SV / EDV * 100) zu errechnen [Schulte 2005; Kapitel 14]. Das Schlagvolumen eines gesunden Herzens beträgt in Ruhe ca. 70ml/min.; die Ejektionsfraktion liegt bei herzgesunden Personen bei 54-74% [Schulte 2005, Kapitel 14; (Bereich = Mittelwert ± 2SD)] (Tab. 2.1). Als Richtwerte für die LVEF dienen dabei die von Lang et al. [Lang 2005] herausgegebenen Empfehlungen: „Leicht eingeschränkte Pumpfunktion“ umfasst den Bereich von 45-54%, „mittelgradig eingeschränkt“ den Bereich von 30-44% und „stark eingeschränkt“ den Bereich < 30%. Basierend auf den Einteilungen in Vorarbeiten [Alter 2007; Alter 2008a] wurde eine reduzierte LVEF mit ≤ 50% angenommen.

Weiterhin wird die Myokardmuskelfmasse bestimmt. Diese berechnet sich aus epikardialen und endokardialen Volumina wiederum mittels der Simpson-Regel, bei der das Myokardvolumen mit der Dichte des Herzmuskels (1,05g/ml) multipliziert und der Mittelwert aus Enddiastole und Endsystole gebildet wird [Rominger 1999b]. Als Normwerte (linksventrikulär; normalisiert auf die KÖF) gelten 37-83g [Schulte 2005, Kapitel 14; (Bereich = Mittelwert ± 2SD)].

2.4.2 Late Gadolinium Enhancement – Auswertung

Die Auswertung des LGE-Signals erfolgt im Abstand von einigen Minuten nach der Kontrastmittelgabe. Ein Myokardareal wird dann als LGE-positiv erfasst, wenn die Signalintensität mindestens die zweifache Standardabweichung des umgebenden Myokards übersteigt [Moon 2004]. Außerdem sollte das LGE mindestens in zwei zueinander orthogonalen Ebenen darstellbar sein, um Artefakterfassungen zu vermeiden [Lehrke 2010].

2.5 Messung der Wandspannung

Die linksventrikuläre Wandspannung (σ) wurde ermittelt aus intraventrikulärem Druck (P) sowie lumenalem (V_{lum}) und myokardialen (V_{myo}) Volumen unter Benutzung eines dickwandigen Kugelmodells des linken Ventrikels [Mirsky 1969; Turcani 1997; Alter 2008b].

$$\sigma = \frac{P}{\left(\frac{V_{lum} + V_{myo}}{V_{lum}}\right)^{2/3} - 1}$$

2.5.1 Hintergrund

Eine mechanische Spannung ist definiert als Verhältnis von Kraft in longitudinaler Richtung auf eine dazu orthogonale Fläche [Zhong 2011]. Die am häufigsten benutzte Methode zur Berechnung der zylindrischen Wandspannung (σ) aus lumenalem Druck (P), Radius (r) und Wanddurchmesser (d) folgt dem Gesetz nach LaPlace [Aken 2007; Larsen 2009], welches in dieser Form allerdings nur für (infinitesimal) dünnwandige Modelle geeignet ist. Dahingegen stellt die o.g. Methode eine Integration über die gesamte Wanddicke dar und ist somit für beliebige Wanddicken geeignet. Hierfür wird angenommen, dass das Ventrikelmyokard eine ideale, elastische und homogene Kraft des Ventrikeldruckes ist und dass die linksventrikuläre Geometrie einer Kugel ähnelt [Noma 1988; Alter 2007, Zhong 2011].

Neben dem in dieser Arbeit benutzten Modell sind weitere geometrische Modelle des linken Ventrikels beschrieben, die der Abschätzung von Morphologie und Volumen dienen. Auch diese Modelle unterliegen wiederum Einschränkungen [Huisman 1980a, Huisman 1980b, Zhong 2011].

Trotz dieser Einschränkungen der vorhandenen Modelle ist die Berechnung des Mittelwertes und der mittleren Wandspannung für die meisten klinischen Fragestellungen adäquat [Yin 1981, Burkhoff 2005].

2.5.2 Datengewinnung in dieser Studie

Zur Bestimmung von enddiastolischer und endsystolischer Wandspannung wurde das linksventrikuläre enddiastolische und endsystolische Volumen mittels kardialer MRT gemessen. Der intraventrikuläre Druck lag aus Statham®-Messungen (genaueste Methode [Filipovic 2005]) vor, die zuvor bei Herzkatheteruntersuchungen (klinische Routinediagnostik) erfasst worden waren [Alter 2007; Alter 2008b]. Die zugrundeliegende Methodik ist Vorarbeiten unserer Arbeitsgruppe zu entnehmen [Alter 2007, Alter 2008b].

Die Messung von LVEDV / LVESV sowie die Messung des intraventrikulären Druckes wurden im engeren zeitlichen Zusammenhang, aber nicht zeitgleich durchgeführt (zeitlicher Unterschied im Median: sieben Tage). Zu erwartende kurzzeitige Druckänderungen dürften jedoch gering sein.

Erhöhte linksventrikuläre Wandspannung wurde, basierend auf Vorarbeiten [Alter 2007; Alter 2008a], enddiastolisch mit > 4 kPa und endsystolisch mit > 18 kPa festgesetzt. Die Berechnung der linksventrikulären Masse basierte auf dem üblicherweise benutzten spezifischen Gewicht von 1,05g/ml (vgl. oben).

2.6 Verblindung

Alle Untersuchungen wurden doppelt-blind durchgeführt.

Die Volumetrie- und LGE-Auswertungen wurden durch Fachärzte des Zentrums für diagnostische Radiologie am Universitätsklinikum Marburg durchgeführt (Prof. Dr. M. B. Rominger, Dr. J. H. Figiel). Diese Untersucher waren gegenüber den Druck- und Wandspannungsdaten des jeweiligen Patienten verblindet.

Zum Zeitpunkt der Auswertung der Wandspannungsdaten waren die Untersucher (Cand. Med. P. Adams, Prof. Dr. P. Alter, Prof. Dr. H. Rupp) gegenüber dem Vorhandensein von Late Gadolinium Enhancement ebenfalls verblindet.

2.7 Gliederung

Die Patienten wurden zuerst in ihrer Grundgesamtheit für jeden einzelnen Parameter untersucht. Im Anschluss daran wurden sie eingeteilt in Bezug auf Anwesenheit oder Abwesenheit von Late Gadolinium Enhancement. Darüber hinaus wurden die Patienten in Quartilen von einzelnen Funktionsparametern eingeteilt (LVEDV, LVESV, LVEF, LV-Masse, LV-enddiastolische und endsystolische Wandspannung).

2.8 Statistik

Alle Studiendaten wurden in eine Microsoft Access®-Datenbank aufgenommen. Die statistische Auswertung sowie die graphische Aufarbeitung erfolgte anschließend mit dem Programm SigmaPlot® 9.0 (Systat Software GmbH). Darüber hinaus wurde für die Erstellung dieser Arbeit OpenOffice® 3.2 verwendet.

Zum Vergleich der Variablen zweier Gruppen wurde der exakte Fisher-Test verwendet, beim Vergleich von mehr als zwei Gruppen der Chi-Quadrat-Test. Bei Vergleichen von Mittelwerten einzelner Gruppen unabhängiger Variablen wurde der ungepaarte t-Test durchgeführt. Bei nicht gegebener Normalverteilung wurde der Mann-Whitney-U-Test („*Wilcoxon rank sum test*“) angewendet.

Vergleiche zwischen Mittelwerten von mehr als zwei 2 Gruppen in Bezug auf eine Einflussgröße wurden mittels einfacher Varianzanalyse („*one-way analysis of variance*“) durchgeführt. *Post-Hoc*-Tests wurden für Mehrfachvergleiche eingesetzt. Hierzu wurde vorrangig der „*Tukey post hoc Test*“ eingesetzt. Falls keine Normalverteilung vorlag, wurde der rangorientierte Kruskal-Wallis-Varianzanalysentest durchgeführt, oder, falls geeignet, der Dunn's *post hoc*-Test.

Der Holm-Sidak-Test wurde für die Mehrfachanalyse des Auftretens von LGE in den sechs Gruppen (vgl. 3.3) verwendet.

Die Messergebnisse sind angegeben als Mittelwert \pm Standardabweichung.

Eine Signifikanz der statistischen Tests wurde angenommen bei $p < 0,05$. Fehlende Signifikanz wurde in Tabellen und Abbildungen mit „ns“ für „nicht signifikant“ gekennzeichnet. Die Anzahl Studienpatienten in einer Gruppe, also die Stichprobenzahl, wurde mit „n“ angegeben.

3. Ergebnisse

3.1 Charakteristika der Studienpatienten

Zunächst wurde eine deskriptive Auswertung der Grundcharakteristika der 300 Studienteilnehmer vorgenommen. Dabei wurden einerseits nicht beeinflussbare Parameter wie Geschlecht und Alter verglichen. Darüber hinaus wurden Parameter wie Body-Mass-Index (BMI) und Körperoberfläche in die Betrachtung mit einbezogen, um für nachfolgende Subgruppenanalysen starke Unterschiede in Bezug auf diese Werte ausschließen zu können. Die Ergebnisse sind in Tab. 3.1 dargestellt. Hierbei ergab sich ein Anteil an männlichen Studienteilnehmern von 70% (n = 209) mit einem mittleren Alter von 50 Jahren \pm 15 Jahre.

Die den aktuellen Leitlinien zur Herzinsuffizienztherapie (vgl. oben) entsprechende Medikation der Studienpatienten ist ebenfalls Tab. 3.1 zu entnehmen. 184 Studienteilnehmer (61%) nahmen ACE-Hemmer oder AT1-Antagonisten (Angiotensin 1-Antagonisten) ein, 67% (n = 202) β -Blocker. Eine Einnahme von Diuretika konnte bei 56% (n = 169) und eine Medikation mit Aldosteronantagonisten bei 27% (n = 80) der Studienteilnehmer registriert werden.

Das Auftreten von Late Gadolinium Enhancement wurde bei 93 Patienten beobachtet. Hiervon waren 71 Patienten (76%) männlichen Geschlechts, d.h. nicht signifikant mehr männliche Patienten als in der Grundgesamtheit der Studienpatienten. Bei Patienten mit DCM tritt LGE typischerweise streifig intramyokardial am interventrikulären Septum auf. Dies konnten wir auch bei einem Großteil unserer Patienten nachweisen. Ein Bildbeispiel ist in Abb. 3.1 dargestellt.

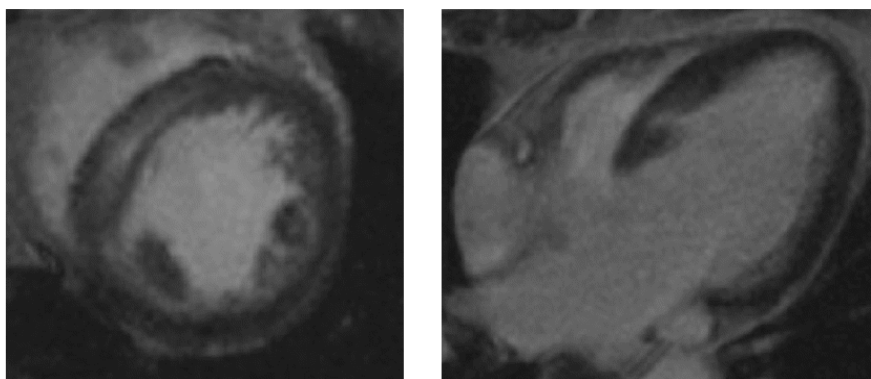


Abb. 3.1 – Patient mit dilatativer Kardiomyopathie, Ejektionsfraktion 46%: Septal betontes, intramyokardiales, streifiges Late Gadolinium Enhancement; kurze Achse (links) und entsprechender 4-Kammer-Blick (rechts).

Die erhobenen Daten wurden unterteilt in eine Gruppe ohne Nachweis von LGE in der MRT-Untersuchung (n = 207) und eine Gruppe mit nachgewiesenem LGE (n = 93). Abgesehen von einem vermehrten Einsatz von ACE-Hemmern / AT1-Antagonisten sowie von Diuretika bei Patienten mit LGE fanden sich keine signifikanten Unterschiede.

	Total n = 300	Kein LGE n = 207	LGE n = 93	P
Allgemeine Parameter				
Alter (Jahre)	50 ± 15	50 ± 15	51 ± 16	ns
Männliches Geschlecht	209 (70 %)	138 (67 %)	71 (76 %)	ns
Body mass index (kg/m ²)	27 ± 4	27 ± 4	26 ± 4	ns
Körperoberfläche (m ²)	2,0 ± 0,2	2,0 ± 0,2	2,0 ± 0,2	ns
Medikation				
β-Blocker	202 (67 %)	137 (66 %)	65 (70 %)	ns
Diuretika	169 (56 %)	105 (51 %)	64 (69 %)	0,014
ACE-Inhibitoren / AT1-Antagonisten	184 (61 %)	117 (57 %)	67 (72 %)	0,015
Aldosteron-Antagonisten	80 (27 %)	48 (23 %)	32 (34 %)	ns

Tab. 3.1 – Charakteristika und Medikation der Studienpatienten – Unterteilung nach Auftreten von Late Gadolinium Enhancement (LGE) (ns = nicht signifikant / p < 0,05 als Signifikanzgrenze).

(ACE – Angiotensin-Converting-Enzym; AT1 – Angiotensin 1).

3.2 Linksventrikuläre Parameter

Die linksventrikulären Parameter haben einen Einfluss auf das Auftreten von LGE [Rudolph 2009]. Aus diesem Grund haben wir die LVEF, die LV-Masse sowie das LVEDV und das LVESV, den Aortendruck sowie die Wandspannung enddiastolisch und endsystolisch bei den 300 Studienpatienten bestimmt. Wiederum wurden die Patienten im Anschluss unterteilt in Gruppen nach dem Auftreten oder Fehlen von LGE.

Bei den in die Studie eingeschlossenen Patienten zeigte sich eine breite Spanne an kardialer Funktion von stark eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) mit einem Minimalwert von 7% bis hin zu normaler systolischer Funktion mit einem Mittel von $47 \pm 17\%$ (Tab. 3.3). Eine reduzierte linksventrikuläre systolische Funktion ($LVEF \leq 50\%$) wurde dabei bei 159 Patienten (53 %) beobachtet (Tab. 3.2). Eine erhöhte enddiastolische Wandspannung > 4 kPa wurde bei 112 Patienten (37%) und eine erhöhte endsystolische Wandspannung > 18 kPa bei 121 Patienten (40%) nachgewiesen. Eine erhöhte LV-Masse wiesen 139 (43%) Studienteilnehmer auf. Ein erhöhtes LVEDV zeigten 96 (32%) Patienten, während sich ein erhöhtes LVESV bei insgesamt 146 (49%) fand.

	Total n = 300
LV-Volumen, LV-Funktion, LV-Masse	
LVEDV ($> 90 \text{ ml/m}^2$)	96 (32%)
LVESV ($> 35 \text{ ml/m}^2$)	146 (49%)
LVEF ($\leq 50\%$)	159 (53%)
LV-Masse (> 83 bzw. 67 g/m^2)	130 (43%)
Linksventrikuläre Wandspannung	
Enddiastolisch ($> 4 \text{ kPa}$)	112 (37 %)
Endsystolisch ($> 18 \text{ kPa}$)	121 (40%)

Tab. 3.2 – LV-Parameter der Studienpatienten oberhalb (bzw. für LVEF unterhalb) der jeweiligen Grenzwerte.

(LV – linksventrikulär; EDV – enddiastolisches Volumen; ESV – endsystolisches Volumen; EF – Ejektionsfraktion).

Nach der Unterscheidung, in Bezug auf den LGE-Nachweis, konnte ein signifikanter Unterschied bei Volumen, Funktion und Masse festgestellt werden. Dabei waren die Messwerte für LV-Volumen und LV-Masse bei Patienten mit Nachweis von LGE im Mittel erhöht sowie die Messwerte für LV-Funktion bei Patienten mit nachweisbarem LGE im Vergleich erniedrigt. Dies zeigt, dass eine beeinträchtigte Herzfunktion assoziiert ist mit einem vermehrten Auftreten von LGE (Tab. 3.3). Die Unterschiede zwischen beiden Gruppen in Bezug auf die Parameter des Aortendruckes waren nicht signifikant. Hingegen konnte sowohl bei linksventrikulärem Druck (LVEDP, LVESP) als auch bei linksventrikulärer Wandspannung ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen festgestellt werden. LGE wurde überzufällig häufig bei Patienten mit erhöhter enddiastolischer (39% vs. 26%, $p = 0,020$) und endsystolischer Wandspannung (42% vs. 24%; $p = 0,002$) im Vergleich zu normaler Wandspannung gefunden.

	Total n = 300	Kein LGE n = 207	LGE n = 93	P
LV-Volumen, LV-Funktion, LV-Masse				
LVEDV (ml/m ²)	84 ± 43	79 ± 42	94 ± 43	0,006
LVESV (ml/m ²)	49 ± 40	44 ± 37	62 ± 44	< 0,001
LVEF (%)	47 ± 17	50 ± 17	40 ± 17	< 0,001
LV-Masse (g/m ²)	83 ± 33	78 ± 31	95 ± 34	< 0,001
Aortendruck				
Systolisch (mm Hg)	127 ± 24	129 ± 24	123 ± 23	ns
Diastolisch (mm Hg)	69 ± 13	69 ± 13	68 ± 14	ns
Mitteldruck (mm Hg)	91 ± 15	92 ± 15	90 ± 16	ns
Linksventrikulärer Druck				
LVEDP (mm Hg)	16 ± 10	15 ± 10	18 ± 10	0,010
LVESP (mm Hg)	130 ± 24	132 ± 23	125 ± 23	0,016
Linksventrikuläre Wandspannung				
Enddiastolisch (kPa)	3,9 ± 3,0	3,6 ± 3,0	4,5 ± 2,8	0,025
Endsystolisch (kPa)	18,2 ± 8,5	17,5 ± 8,2	19,6 ± 9,1	0,045

Tab. 3.3 – Weitere Parameter der Studienpatienten – Unterteilung nach Auftreten von Late Gadolinium Enhancement (LGE) (ns = nicht signifikant / p < 0,05 als Signifikanzgrenze).

(LV – linksventrikulär; EDV – enddiastolisches Volumen; ESV – endsystolisches Volumen; EF – Ejektionsfraktion; EDP – enddiastolischer Druck; ESP – endsystolischer Druck).

Unter Verwendung von > 4 kPa als Grenzwert [Alter 2007; Alter 2008a] für eine erhöhte enddiastolische Wandspannung zeigte sich eine Sensitivität von 47 % und eine Spezifität von 70 % für das Vorhandensein von LGE (AUC 0,611). Eine physiologische enddiastolische Wandspannung war assoziiert mit einem negativ prädiktiven Wert im Sinne von „Abwesenheit von LGE“ mit 75 %. Ein Grenzwert von > 18 kPa [Alter 2007; Alter 2008a] für erhöhte endsystolische Wandspannung besaß eine Sensitivität von 54 % und eine Spezifität von 67 % für das Vorhandensein von LGE (AUC 0,574). Der negativ prädiktive Wert betrug hier 76 %.

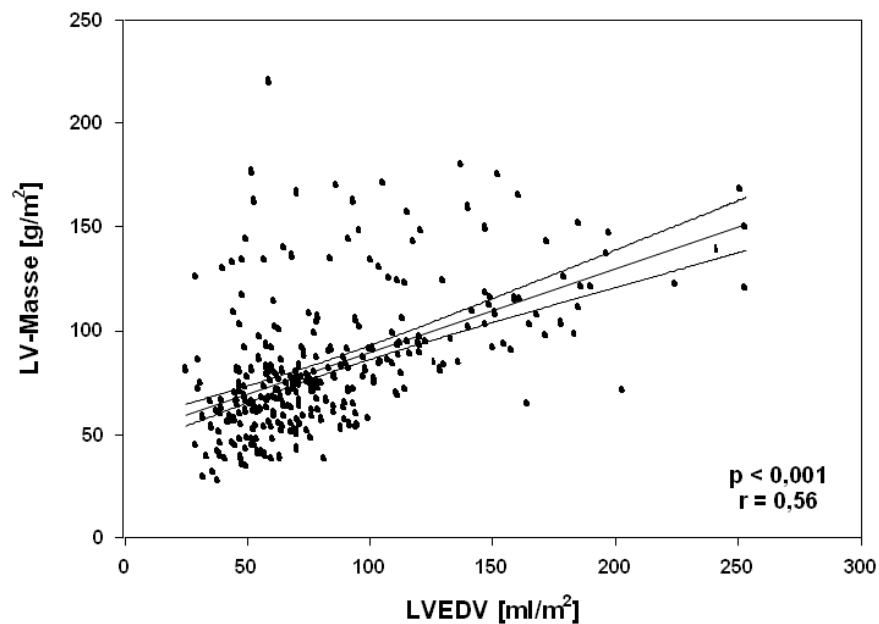


Abb. 3.2 – Korrelation von LVEDV und LV-Masse.

(LV – linksventrikulär; EDV – enddiastolisches Volumen; r – Korrelationskoeffizient).

Die linksventrikuläre Masse gilt als ein Indikator für linksventrikuläre Hypertrophie [Levy 1987; Haider 1998]. Diese wurde daher mit dem linksventrikulären enddiastolischen und endsystolischen Volumen (LVEDV, LVESV) korreliert (Abb. 3.2 + 3.3). Eine linksventrikuläre Dilatation ($\text{LVEDV} \geq 90 \text{ ml/m}^2$) wurde dabei bei 96 Patienten (32 %) gefunden.

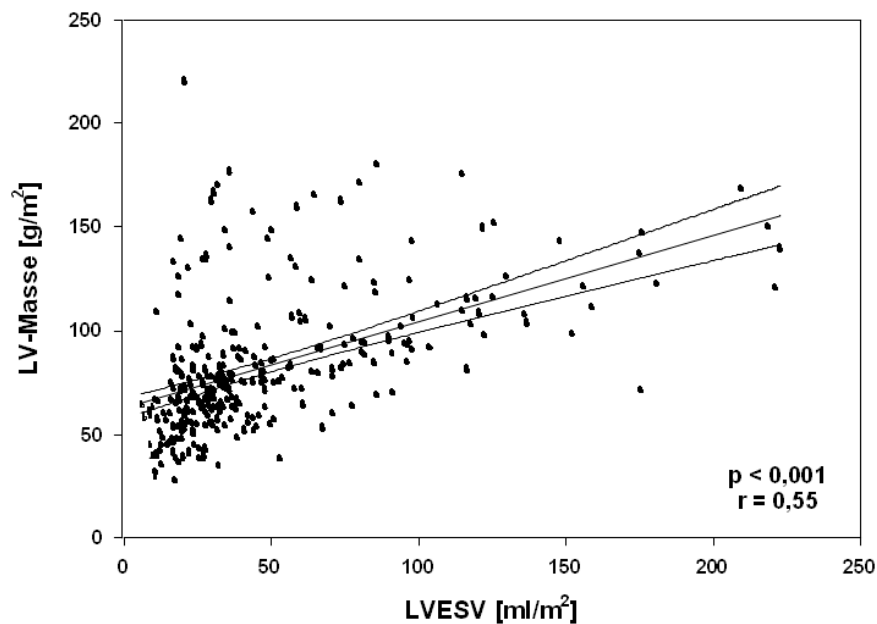


Abb. 3.3 – Korrelation von LVESV und LV-Masse.

(LV – linksventrikulär; ESV – endsystolisches Volumen; r – Korrelationskoeffizient).

Weiterhin wurde die linksventrikuläre enddiastolische und endsystolische Wandspannung mit dem jeweiligen enddiastolischen und endsystolischen Volumen korreliert (Abb. 3.4 + 3.5). Eine erhöhte linksventrikuläre enddiastolische Wandspannung (> 4 kPa) konnte hierbei bei 112 Patienten (37 %) und eine erhöhte endsystolische Wandspannung (> 18 kPa) bei 121 Patienten (40 %) nachgewiesen werden.

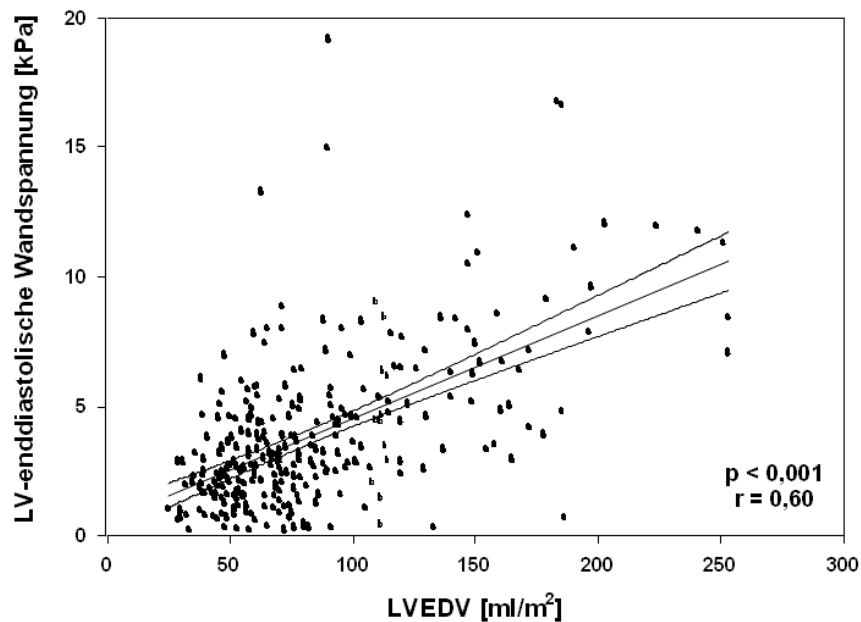


Abb. 3.4 – Korrelation von LVEDV und LV-enddiastolischer Wandspannung.

(LV – linksventrikulär; EDV – enddiastolisches Volumen; r – Korrelationskoeffizient).

Die Korrelationen der beschriebenen Parameter waren jeweils signifikant ($p < 0,001$). Der Korrelationskoeffizient lag für die LV-Wandspannung bei 0,60 enddiastolisch bzw. bei 0,80 endsystolisch; für die LV-Masse lag der Korrelationskoeffizient bei 0,55 bzw. 0,56.

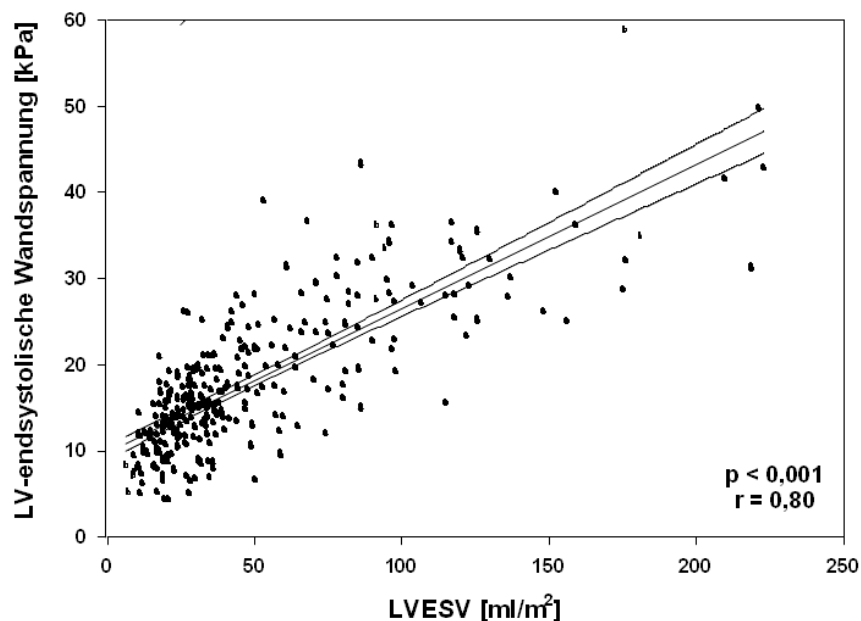


Abb. 3.5 – Korrelation von LVESV und LV-endsystolischer Wandspannung.

(LV – linksventrikulär; ESV – endsystolisches Volumen; r – Korrelationskoeffizient).

3.3 Einflüsse des Late Gadolinium Enhancement

Im Anschluss an die einzelnen Korrelationsuntersuchungen wurde eine Mehrfachregressionsanalyse angeschlossen. Diese beinhaltete als unabhängige Variablen die linksventrikuläre enddiastolische und endsystolische Wandspannung sowie das linksventrikuläre enddiastolische und endsystolische Volumen (LVEDV, LVESV) und die linksventrikuläre Masse. Als abhängige Variable ging das Auftreten von Late Gadolinium Enhancement in die Untersuchung ein, um den Einfluss der einzelnen Parameter auf das Auftreten von LGE zu prüfen.

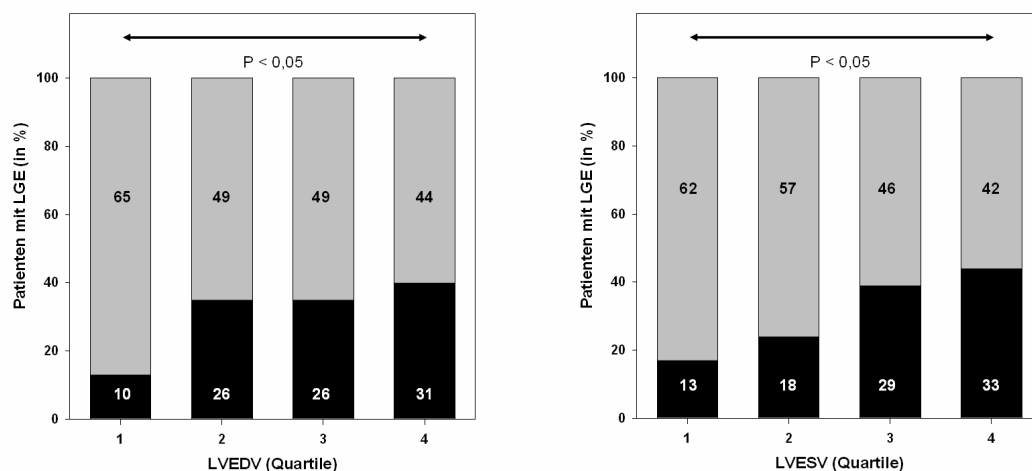


Abb. 3.6 – Quartile von LVEDV und LVESV.

(LV – linksventrikulär; EDV – enddiastolisches Volumen; ESV – endsystolisches Volumen; LGE – Late Gadolinium Enhancement).

Das Ergebnis zeigt den positiven Einfluss der linksventrikulären Masse ($P = 0.0028$) sowie des LVESV ($P = 0.0291$) und des LVEDV ($P = 0.0444$) auf das Auftreten von LGE. Diese drei Parameter sind integraler Bestandteil der enddiastolischen und endsystolischen Wandspannung.

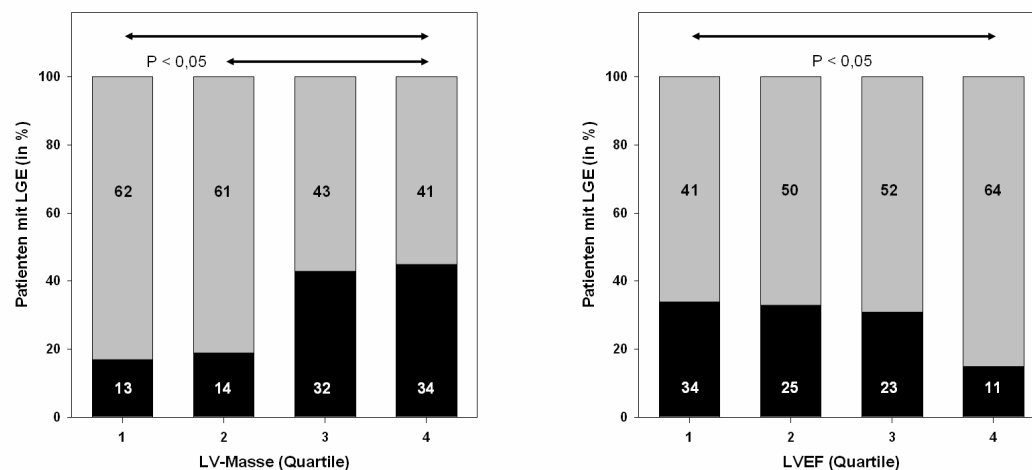


Abb. 3.7 – Quartile von LV-Masse und LVEF.

(LV – linksventrikulär; EF - Ejektionsfraktion; LGE – Late Gadolinium Enhancement).

Zur Verdeutlichung der erhaltenen Ergebnisse haben wir den Einfluss auf das LGE unter Verwendung von Quartilen dargestellt (Abb. 3.6, 3.7, 3.8). Hierbei wurden die Quartilen gebildet für LVEDV und LVESV, für LV-Masse, LVEF sowie

für enddiastolische und endsystolische Wandspannung. Dabei zeigte sich eine höhere Anzahl von Patienten mit vorhandenem LGE bei erhöhten Werten für LV-Volumen und LV-Masse sowie bei erniedrigten Werten für LVEF. Weiterhin zeigte sich ein vermehrtes Auftreten auch mit zunehmender enddiastolischer und endsystolischer Wandspannung.

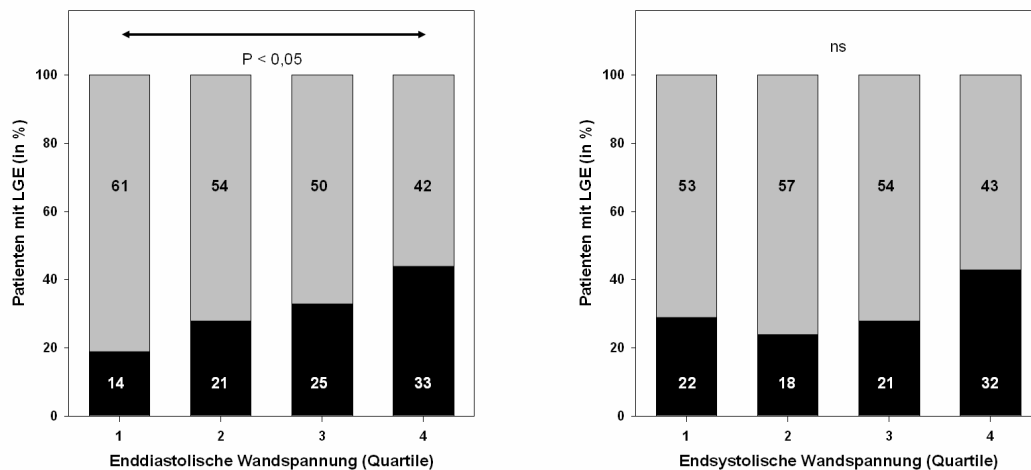


Abb. 3.8 – Quartile von enddiastolischer und endsystolischer Wandspannung.

(LGE – Late Gadolinium Enhancement).

Um die von einander abhängigen Einflüsse von LV-Masse und LV-Wandspannung auf das Auftreten von LGE zu verdeutlichen, wurde eine Subgruppenanalyse durchgeführt. Ziel dieser Subgruppenanalyse ist es, vermittelt über die LV-Masse, den Einfluss der Wandspannung auf das Auftreten von LGE zu verdeutlichen. Dazu wurden die Patienten wiederum in Quartilen der LV-Masse eingeteilt. Jede so erhaltene Quartile wurde dann weiter unterteilt in Patientengruppen mit normaler und Patientengruppen mit erhöhter Wandspannung (Abb. 3.9 + 3.10).

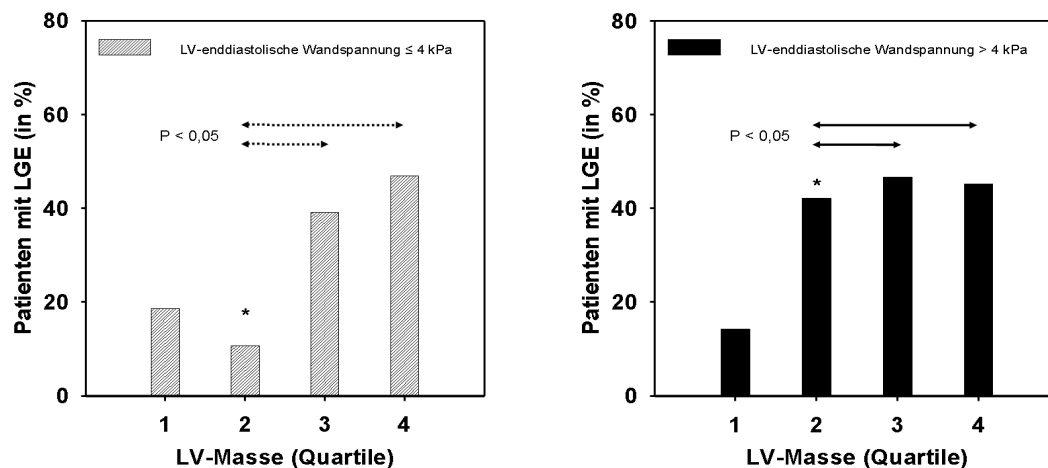


Abb. 3.9 – Patienten mit LGE, eingeteilt in Quartilen der LV-Masse, bei unterschiedlicher enddiastolischer Wandspannung

* signifikanter Unterschied zwischen LV-enddiastolischer Wandspannung ≤ 4kPa und > 4kPa innerhalb dieser Quartile ($p < 0,001$)

(LV – linksventrikulär; LGE – Late Gadolinium Enhancement)

Wie oben bereits festgestellt, war dabei das Auftreten von LGE assoziiert mit erhöhter LV-Masse. Bei Einbeziehung der Wandspannung in die Betrachtung ist festzuhalten, dass LGE bei Patienten mit erhöhter enddiastolischer Wandspannung in der 2. Quartile und, tendenziell, in der 3. Quartile der LV-Masse häufiger auftritt als bei Patienten mit normaler enddiastolischer Wandspannung. Ein ähnliches Ergebnis findet sich bei erhöhter endsystolischer Wandspannung, wo in der 1. Quartile und, von der Tendenz her, in der 2. und 3. Quartile der LV-Masse vermehrt LGE bei erhöhter Wandspannung als bei normaler Wandspannung auftritt. Daraus ist zu entnehmen, dass eine erhöhte Wandspannung mit einem vermehrten Auftreten von LGE assoziiert ist.

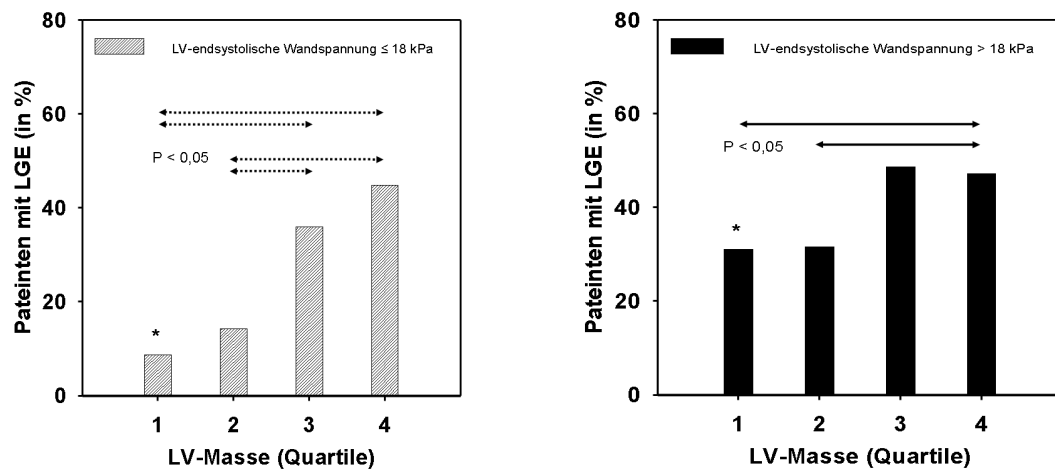


Abb. 3.10 – Patienten mit LGE, eingeteilt in Quartilen der LV-Masse, bei unterschiedlicher endsystolischer Wandspannung

* signifikanter Unterschied zwischen LV-endsystolischer Wandspannung $\leq 18\text{kPa}$ und $> 18\text{kPa}$ innerhalb dieser Quartile ($p < 0,05$)

(LV – linksventrikulär; LGE – Late Gadolinium Enhancement)

4. Diskussion

Die vorliegende Arbeit zeigt eine Beziehung zwischen einer erhöhten linksventrikulären Wandspannung und linksventrikulären Masse mit dem vermehrten Auftreten von Late Gadolinium Enhancement bei Patienten mit dilatativer nicht-ischämischer Kardiomyopathie. Die linksventrikuläre Wandspannung ist ein wichtiger Parameter für Herzinsuffizienz und demzufolge kann es einen Teil der ungünstigen prognostischen Rolle des LGE erklären [Vohringer 2007, Alter 2010a].

Bei den beiden Gruppen, auf der einen Seite ohne nachweisbares LGE und auf der anderen Seite mit LGE-Nachweis, handelt es sich um eine homogene Verteilung der Studienpatienten in Bezug auf die Grundcharakteristika. Beide Gruppen haben einen fast identischen Altersdurchschnitt sowie ein annähernd gleiches Geschlechterverhältnis. Auch die anderen Parameter wie BMI und Körperoberfläche unterscheiden sich in beiden Gruppen nicht. Daher ist ein Vergleich der beiden Gruppen ohne Einschränkungen möglich.

4.1 Linksventrikuläre Wandspannung und linksventrikuläre Masse

Eine erhöhte ventrikuläre Wandspannung ist zurückzuführen auf ein erhöhtes ventrikuläres Volumen, auf eine nicht adäquat erhöhte Myokardmasse sowie auf einen erhöhten ventrikulären Druck [Pfeffer 1990; Filipovic 2005; Alter 2008c; Alter 2010b]. Ein erhöhtes Volumen im Sinne einer Dilatation des linken Ventrikels ist assoziiert mit myokardialer Hypertrophie, also myokardialer Masse [Lorell 2000]. Aus diesem Grund wurden sowohl die LV-Masse als auch die LV-Wandspannung mit dem LV-Volumen korreliert. Die dargestellten Ergebnisse zeigten allesamt einen signifikanten Zusammenhang der in Beziehung gesetzten Parameter. Ab einem bestimmten Grad an Dilatation ist darüber hinaus eine weitere Erhöhung der Myokardmasse nicht mehr im notwendigen Ausmaß möglich [Olivetti 1991; Alter 2011b], so dass unweigerlich ein weiterer,

nicht aufzuhaltender Anstieg der Wandspannung resultiert.

Kontrastmittel reichert sich bevorzugt im interstitiellen Raum an [Weinmann 1984; Kim 1996; Alpendurada 2008]. Dieser interstitielle Raum entsteht jedoch nicht generell bei vermehrtem intraventrikulärem Volumen. Allein über eine Erhöhung der Wandspannung kann aber eine Erhöhung des intraventrikulären Volumens aufgrund einer zunehmenden Dehnung der Myokardmuskelzellen zu einer vermehrten Kontrastmittelanreicherung im vergrößerten interstitiellen Raum führen. Dies wird auf zellulärer Ebene über eine durch erhöhte Wandspannung vermehrte kapilläre Leckage gefördert [Swanson 2006; Nassenstein 2008]. Weiterhin ist festzuhalten, dass eine normale enddiastolische und endsystolische Wandspannung einen hohen negativ prädiktiven Wert für das Fehlen von LGE besitzt.

Eine Erhöhung der LV-Masse soll ebenfalls eine vermehrte KM-Anreicherung bedingen. Diese Annahme sei dabei auf eine durch die vermehrte Myokardmasse verlängerte Diffusionsstrecke zurückzuführen [Kim 1996; Moon 2003; Moon 2004; O'Hanlon 2010].

4.2 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Die LV-Funktion (LVEF) war bei den Patienten mit nachweisbarem LGE im Vergleich zu den Patienten ohne LGE-Nachweis erniedrigt. Folglich ist eine beeinträchtigte Herzfunktion ebenfalls assoziiert mit einem vermehrten Auftreten von LGE. Nach vorliegender Studienlage soll dies ein guter Prädiktor für kardial bedingte Mortalität bei Herzinsuffizienz sein [Amiya 2006; Hombach 2009]. Die prognostische Signifikanz der LVEF wurde jedoch von anderen Studien in Frage gestellt [Assomull 2006; Wu 2008], sodass hierbei die prognostische Rolle offen bleibt und weiter untersucht werden müsste.

Es gibt verschiedene Faktoren, die auf die LVEF Einfluss nehmen. Hierbei sei an erster Stelle eine erhöhte LV-Wandspannung zu nennen, die direkt auf die Kardiomyozyten übertragen wird. Wahrscheinlich spielen noch weitere Faktoren eine Rolle. Hier sei z.B. der Einfluss der LVEF zusammen mit LVEDV und LGE auf die Länge des QRS-Intervalls im EKG zu nennen, wofür eine prognostische

Relevanz nachgewiesen werden konnte [Hombach 2009, Sha 2011]. Nach Aussage von Assomull et al. konnte die beste prognostische Aussage bei DCM-Patienten jedoch nur für LGE nachgewiesen werden, dessen Ätiologie in der Studie weiter unklar blieb [Assomull 2006].

Somit dürfte es sich bei der LVEF lediglich um einen Surrogatparameter handeln. Aus diesem Grund führten wir keine weiteren Analysen in Bezug auf die LVEF durch. Der nachgewiesene Zusammenhang zwischen verminderter LVEF und vermehrtem Auftreten von LGE bleibt jedoch von diesen Überlegungen unberührt.

4.3 Late Gadolinium Enhancement-Nachweis

Bei verschiedenen Erkrankungen findet sich ein Nachweis von LGE. So ist LGE auf der einen Seite ein typischer Ausdruck akuter und chronischer ischämischer Myokardinfarktzone, deren Entstehung auf Wandverdünnung und fibrotisches Remodelling zurückzuführen sei [Kim 2000; Rehwald 2002; Assomull 2007]. Die Interpretation des Auftretens von LGE bei nicht-ischämischen CM auf der anderen Seite wird jedoch noch kontrovers diskutiert [Alpendurada 2008; Maron 2009; O'Hanlon 2010; Yilmaz 2010]. Dies hängt zum einen damit zusammen, dass das beim Myokardinfarkt bereits ausführlich beschriebene Remodelling im Sinne einer vermehrten Fibrosierung bei nicht-ischämischen Kardiomyopathien bislang nicht in dem Ausmaß in der Literatur beschrieben wurde. Man findet bei der DCM in histopathologischen Untersuchungen Fibrosierungen vorwiegend subepikardial bis endokardial inklusive des interventrikulären Septums [Unverferth 1986]. Dies widerspricht jedoch dem typischen Auftreten von LGE bei der DCM, das typischerweise intramyokardial streifig am interventrikulären Septum oder diffus auftreten soll [Looi 2010]. Zum anderen liegt das Problem darin, dass bei CM verschiedene Myokardareale gleichzeitig betroffen sein können, die jeweils eigene und z.T. auch sich gegenseitig potenzierende Folgen für den Gesamtapparat Herz nach sich ziehen können [Nassenstein 2008]. Einzig der Zusammenhang mit einer schlechteren Prognose bei Nachweis von LGE scheint bislang gesichert zu sein [Assomull 2006; Wu 2008; Fluechter

2010; O'Hanlon 2010; Shimizu 2010; Leong 2011]. Von histopathologischen Studien weiß man, dass Myokardremodelling assoziiert sein kann mit vermehrtem kollagenen Bindegewebe bei Patienten mit Hypertonus (7.6 ± 0.7 % vs. 0.5 ± 0.2 %; $p < 0.01$) und dilatativer Herzerkrankung [Brilla 2000]. Auch hierbei soll, analog zu den oben beschriebenen Mechanismen, eine Vergrößerung des interstitiellen Raumes zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für einen LGE-Nachweis führen. Jedoch wurde in einer Studie von Schalla et al. nachgewiesen, dass es keinen Unterschied im Fibroseareal zwischen Patienten mit und Patienten ohne LGE-Nachweis gäbe [Schalla 2010]. Folglich kommen hier wiederum weitere Faktoren in Betracht, die in bestimmten Fällen zu einem positiven LGE-Nachweis führen, wie z.B. transiente Myokarditis oder Amyloidose [Mahrholdt 2004; Syed 2010; Maisch 2011]. Aufgrund dieser Aussagen scheint es weiter unwahrscheinlich, dass eine Fibrosierung bei DCM-Patienten die primäre und alleinige Ursache für einen positiven LGE-Nachweis ist [Alter 2011a]. Dies kann ebenfalls dadurch begründet werden, dass in *Follow-up*-Untersuchungen [Mahrholdt 2004; Mahrholdt 2006] bei Patienten mit DCM und Myokarditisverdacht in den Verlaufsuntersuchungen ein Abfall der Häufigkeit eines LGE-Nachweises zu verzeichnen war. Wird an dieser Stelle nicht eine Fibrosierung angeschuldigt, für den LGE-Nachweis verantwortlich zu sein, sondern eine erhöhte LV-Wandspannung im Akutstadium einer Myokarditis, so lässt sich der Abfall des LGE-Nachweises im Stadium der Ausheilung der Myokarditis mit einer im Vergleich zum Akutstadium abgefallenen LV-Wandspannung erklären. Auch bei Stensaeth et al. [Stensaeth 2011] fanden sich die beschriebenen Abfälle des LGE-Nachweises in *Follow-up*-Untersuchungen, die sogar noch deutlicher ausfielen als bei Mahrholdt et al. [Mahrholdt 2006] (28% der Patienten mit initialem LGE-Nachweis waren im Verlauf noch positiv für LGE; bei Mahrholdt et al. 40% bei $n=15$ zum *Follow-up*-Zeitpunkt). Die von den Studienautoren als mögliche Ursache beschriebenen Vermutungen beschränkten sich auf reversible Ursachen für das Auftreten von LGE [Stensaeth 2011], welche sich durch die oben beschriebene erhöhte Wandspannung sicher beschreiben lassen.

Das für diese Arbeit verwandte dickwandige Kugelmodell erlaubt die Kalkulation der mittleren Wandspannung jedoch nur unter idealen und homogenen Bedingungen für den gesamten linken Ventrikel. Daher fließen lokale

Änderungen sowie lokal beschränkte Erhöhungen der Wandspannung nicht mit in diese Betrachtung ein. Diese Veränderungen finden sich jedoch bevorzugt bei DCM-Patienten [Hayashida 1990; Fujita 1993] und besitzen einen zusätzlichen Einfluss auf den lokalen interstitiellen Raum. Wie Mahrholdt et al. [Mahrholdt 2008] bereits beschrieben haben, soll bei der dilatativen Form der Kardiomyopathie in mehr als der Hälfte der Fälle das Auflösungsvermögen der MRT nicht ausreichen, ein vorhandenes LGE-Signal nachweisen zu können. Dies kann wiederum damit zusammenhängen, dass der von den Autoren vermutete Mechanismus zur Entstehung des LGE über vermehrte Gewebefibrosierung im Falle der DCM nicht in dieser Form abläuft oder nicht, oder zumindest nicht allein, der ausschlaggebende Punkt ist, wie es beim Myokardinfarkt und bei der HCM der Fall sein soll, die von den Autoren häufig als Standardbeispiele angeführt werden. An dieser Stelle könnten daher die lokalen Änderungen der Wandspannung eine Rolle spielen [Young 2001], die über das zusätzliche „Mehr“ an Wandspannung eine ausreichende Spannung zur magnetresonanztomographisch nachweisbaren Kontrastmitteldeposition bedingen könnten. Diese Aussage kann darüber gestützt werden, dass bei normaler Wandspannung ein hoher negativ prädiktiver Wert für die Abwesenheit von LGE gefunden wurde. Ähnliche Mechanismen könnten ebenfalls beim Auftreten von LGE in Randzonen eines Myokardinfarktes mitwirken, wovon man weiß, dass merklich erhöhte lokale Wandspannung eine Rolle spielt [Bogen 1980; Heusch 1991; Zhong 2009]. Diese Aussage kann weiterhin über die Tatsache gestützt werden, dass nach aktueller Studienlage [Unverferth 1986; Brilla 2000; Looi 2010, Schalla 2010] eine Diskrepanz zwischen dem Nachweisort von Fibrosierungen bei DCM-Patienten und dem LGE-Nachweisort vorliegt (vgl. oben). Zusätzlich könnte der nachgewiesene erhöhte intraventrikuläre Druck die periphere Koronarperfusion übersteigen [Fang 2010] und eine myokardiale Ischämie besonders in der Mitte des dreischichtigen Myokards, wo sich in den meisten Fällen nicht-ischämischer CM die KM-Disposition nachweisen lässt [McCrohon 2003; Nagel 2007], bedingen. Dies könnte dann wiederum eine veränderte „*Wash-in*“- und „*Wash-out*“-Kinetik bedingen [Kim 1996, Alpendurada 2008] sowie einen Verschluss kleinerer Koronargefäße [Nassenstein 2008], die sich allesamt in einer erhöhten KM-Clearance äußern könnten.

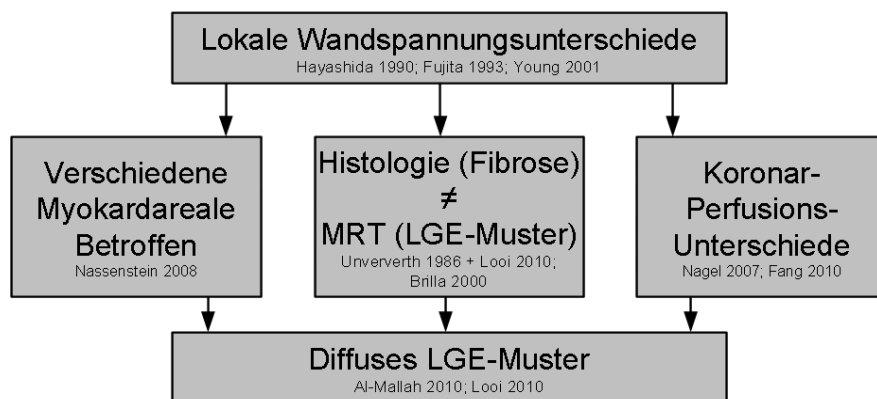


Abb. 4.1 – Zusammenfassung der aktuellen Studienlage zu lokalen Wandspannungsunterschieden.

(MRT – Magnetresonanztomographie; LGE – Late Gadolinium Enhancement; Pfeile – Inhalt des vorangehenden Kastens könnte den Inhalt des nachfolgenden Kastens bedingen).

4.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen erstmals, dass das Auftreten von LGE mit einer erhöhten linksventrikulären Wandspannung assoziiert ist. Bisher publizierte Vermutungen konnten, wie oben dargelegt, das Auftreten des LGE bei DCM-Patienten bislang nicht schlüssig erklären. Vermutungen wie eine vermehrte Fibrosierung ähnlich wie beim Myokardinfarkt oder der HCM scheinen bei der DCM eher Epiphänomene zu sein, da u.a. in *Follow-up*-Untersuchungen initial vorhandene LGE-Dispositionen nicht mehr nachweisbar waren. Die erhöhte Wandspannung erklärt, unter Berücksichtigung zusätzlicher lokaler Wandspannungsinhomogenitäten, hingegen nachvollziehbar das vermehrte Auftreten von LGE durch daraus resultierende Veränderungen im Interstitium.

Wichtig festzuhalten ist weiterhin, dass eine erhöhte Wandspannung unabhängig von der LV-Masse mit LGE assoziiert ist. Daraus kann man nun ableiten, dass sowohl die erhöhte Wandspannung als auch eine erhöhte LV-Masse unabhängig voneinander das Auftreten von LGE bedingen können. Eine erhöhte LV-Wandspannung kann damit auch den zugrundeliegenden Mechanismus einer schlechteren Prognose bei LGE-Nachweis erklären [Alter

2010a], welche wiederum durch eine zunehmende LV-Dilatation und LV-Hypertrophie erklärbar ist (vgl. oben) [Alter 2011b]. Daraus kann man ableiten, dass LGE, vermittelt über eine vermehrte Wandspannung, ein kausaler Faktor für eine LV-Dilatation ist.

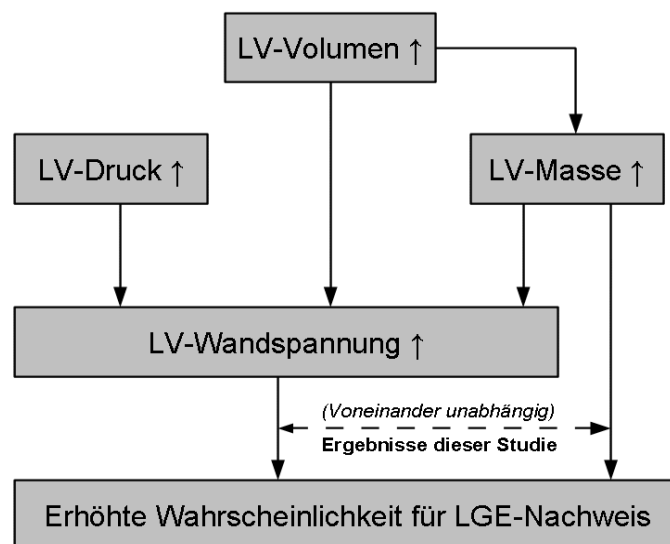


Abb. 4.2 – Studienergebnis.

(LV – linksventrikulär; LGE – Late Gadolinium Enhancement).

5 Fazit

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass das Auftreten von LGE assoziiert ist mit erhöhter LV-Wandspannung und erhöhter LV-Masse. Basierend auf den vorliegenden Ergebnissen scheint eine erhöhte linksventrikuläre Wandspannung ein bisher unerkannter Marker für das Auftreten von LGE zu sein. Die ventrikuläre Wandspannung ist dabei ein wichtiger funktioneller Parameter für Herzinsuffizienz und die LV-Masse ist bekanntermaßen ein unabhängiger prognostischer Parameter für kardiale Mortalität [McLenachan 1987; McLenachan 1990; de Simone 2008]. Wie aus tierexperimentellen Studien bekannt ist, ist erhöhte myokardiale Dehnung und neurohumorale Adapierung assoziiert mit ventrikulärer Dilatation, die zu ventrikulärer Arrhythmie prädisponiert. Dies soll u.a. durch dehnungssensitive Ionenkanäle vermittelt werden [Franz 1992; Wang 1994; Kelly 2006; Kuijpers 2007; Watanabe 2008]. Eine erhöhte LV-Wandspannung erhöht das Arrhythmierisiko [Bauer 2002], wobei regionale Wandspannungsvariationen lokalen Inhomogenitäten zugeschrieben werden können [Young 2001]. Im Besonderen kann möglicherweise das Auftreten von plötzlichem Herztod aufgrund von schweren ventrikulären Arrhythmien wandspannungsassoziiertem LGE zugeschrieben werden. Eine eingeschränkte LVEF sei aktuell zwar ein guter Marker dafür, welche Patienten am meisten von einer ICD-Implantation profitieren sollen, jedoch sei die LVEF kein guter Marker für das Arrhythmierisiko selbst [Partington 2010]. Weitere Arbeiten inklusive *Follow-up*-Untersuchungen sind daher erforderlich, um die genauere prognostische Relevanz von LGE zur Progression einer Herzinsuffizienz, dem Auftreten von plötzlichem Herztod sowie der Risikostratifizierung für die prophylaktische Implantation eines Cardioverter-Defibrillators (ICD) zu untersuchen [Leong 2010; Lehrke 2010; Leong 2011] und dabei den Einfluss der Wandspannung auf das Arrhythmierisiko bei vorhandenem LGE im Vergleich und / oder in Kombination zur LVEF zu beleuchten. Weiterhin sollte die nicht-invasive Messung der Wandspannung mit der invasiven Herzkathetertechnik zur Reduktion der Strahlenbelastung für den Patienten verglichen und auf die Untersuchung lokaler Wandspannungsunterschiede ausgeweitet werden.

6. Zusammenfassung

Das Auftreten von Late Gadolinium Enhancement (LGE), gemessen mittels kardialer Magnetresonanztomographie, wird häufig bei verschiedenen Herzmuskelerkrankungen gefunden. Bei ischämischen Herzerkrankungen ist es bereits gut charakterisiert und häufig auf postischämische Fibrosierung und Narbenbildung zurückzuführen. Bei nicht-ischämischen Herzerkrankungen sind, mit Ausnahme der HCM, die Ursachen noch unklar. Nach unserer Hypothese ist das Auftreten von LGE bei nicht-ischämischer dilatativer Kardiomyopathie assoziiert mit erhöhter linksventrikulärer (LV) Wandspannung.

Für diese Studie haben wir 300 Patienten mit fraglicher nicht-ischämischer dilatativer Kardiomyopathie mittels kardialer MRT untersucht. Dabei wurden LV-Volumen, LV-Masse, LV-Wandspannung und LGE bestimmt.

Eine erhöhte LV-enddiastolische Wandspannung (> 4 kPa) wurde bei 112 Patienten (37 %), eine erhöhte LV-endsystolische Wandspannung (> 18 kPa) bei 121 Patienten (40 %) gefunden. Das Auftreten von LGE wurde bei 93 Patienten (31 %) beobachtet. Enddiastolisches (94 ± 43 vs. 79 ± 42 ml/m², $p = 0.006$) und endsystolisches LV-Volumen (62 ± 44 vs. 44 ± 37 ml/m², $p < 0.001$) sowie LV-Masse (95 ± 34 vs. 78 ± 31 g/m², $p < 0.001$) waren bei Patienten, die gleichzeitig LGE aufwiesen, erhöht. Weiterhin war bei diesen Patienten die enddiastolische und endsystolische Wandspannung erhöht (4.5 ± 2.8 kPa vs. 3.6 ± 3.0 kPa, $p = 0.025$; 19.6 ± 9.1 kPa vs. 17.5 ± 8.2 kPa, $p = 0.045$).

LGE konnte dabei überzufällig häufig bei Patienten mit erhöhter enddiastolischer (39 % vs. 26 %, $p = 0.020$) und endsystolischer Wandspannung (41 % vs. 24 %, $p = 0.002$) gefunden werden. Eine normale enddiastolische und endsystolische Wandspannung besaß einen hohen negativ prädiktiven Wert für LGE (75 % bzw. 76 %).

Zusammenfassend kann man festhalten, dass das Auftreten von LGE, unabhängig voneinander, assoziiert ist mit erhöhter LV-Wandspannung und erhöhter LV-Masse. Pathophysiologisch dürften dabei verschiedene Ursachen zum vermehrten Auftreten von LGE führen: Zum einen eine erhöhte kapilläre Leckage durch vermehrte myokardiale Dehnung und zum anderen eine erhöhte Kontrastmittel-Umverteilung sowie verlängerte Diffusionsstrecken. Dabei

könnten lokale Wandspannungsinhomogenitäten, ähnlich wie in Randzonen beim Myokardinfarkt, zum einen ein magnetresonanztomographisch-nachweisbares LGE unterstützen sowie ein vermehrtes Arrhythmierisiko bei den betroffenen Patienten bedingen. Somit scheint LGE, vermittelt über LV-Masse und LV-Wandspannung, ein potentieller prognostischer Marker für die Progression einer Herzinsuffizienz, für das Auftreten von plötzlichem Herztod sowie zur Risikostratifizierung für die prophylaktische Implantation eines Cardioverter-Defibrillators (ICD) bei Patienten mit DCM zu sein, was durch weitere Studien belegt werden sollte.

7. Summary

Occurrence of late gadolinium enhancement (LGE) as assessed by cardiac magnetic resonance (CMR) imaging has been attributed to various myocardial injuries. We hypothesized that LGE is associated with left ventricular (LV) wall stress.

We examined 300 patients with suspected non-ischaemic dilated cardiomyopathy. CMR imaging was used to assess LV volume, mass, wall stress, and LGE.

Increased LV end-diastolic wall stress (> 4 kPa) was found in 112 patients (37 %), and increased end-systolic wall stress (>18 kPa) in 121 patients (40%). Presence of LGE was observed in 93 patients (31%). End-diastolic (94 ± 43 vs. 79 ± 42 ml/m², $P = 0.006$) and end-systolic LV volumes (62 ± 44 vs. 44 ± 37 ml/m², $P < 0.001$) and LV mass (95 ± 34 vs. 78 ± 31 g/m², $P < 0.001$) were increased in patients exhibiting LGE. In particular, LV end-diastolic and end-systolic wall stress were increased (4.5 ± 2.8 vs. 3.6 ± 3.0 kPa, $P = 0.025$; 19.6 ± 9.1 vs. 17.5 ± 8.2 kPa, $P = 0.045$).

Late gadolinium enhancement was observed more frequently than would be expected from random occurrence in patients with increased end-diastolic (39 vs. 26%, $P = 0.020$) and end-systolic wall stress (41 vs. 24%, $P = 0.002$). Normal end-diastolic and normal end-systolic wall stress had a high negative predictive value for LGE (75 and 76%).

The present study shows that occurrence of LGE in cardiomyopathy is associated with increased end-diastolic and end-systolic LV wall stress and LV mass. Suspected causes are an increased capillary leakage by stretch, impaired contrast agent redistribution, or increased diffusion distances. It is proposed that LGE should be considered as a potential prognostic determinant of heart failure and severe arrhythmias and for risk stratification for prophylactic implantation of a cardioverter-defibrillator (ICD).

8. Alphabetisches Literaturverzeichnis

1. Abdel-Aty, H.; Zagrosek, A.; Schulz-Menger, J.; Taylor, A.J.; Messroghli, D.; Kumar, A.; Gross, M.; Dietz, R.; M.G. Friedrich. Delayed enhancement and T2-weighted cardiovascular magnetic resonance imaging differentiate acute from chronic myocardial infarction. *Circulation*. 2004;**109** (20):2411-6.
2. Aken, H.V.et al. *Intensivmedizin*. Stuttgart [u.a.]: Thieme, 2007; 2., überarb. Aufl. Auflage; ISBN: 9783131148728.
3. Al-Mallah, M.H.; M.N. Shareef. The role of cardiac magnetic resonance imaging in the assessment of non-ischemic cardiomyopathy. *Heart failure reviews*. 2010.
4. Alfakih, K.; Reid, S.; Jones, T.; M. Sivananthan. Assessment of ventricular function and mass by cardiac magnetic resonance imaging. *European radiology*. 2004;**14** (10):1813-22.
5. Alter, P.; Rupp, H.; Rominger, M.B.; Vollrath, A.; Czerny, F.; Klose, K.J.; B. Maisch. Relation of B-type natriuretic peptide to left ventricular wall stress as assessed by cardiac magnetic resonance imaging in patients with dilated cardiomyopathy. *Canadian journal of physiology and pharmacology*. 2007;**85** (8):790-9.
6. Alter, P.; Rupp, H.; Rominger, M.B.; Vollrath, A.; Czerny, F.; Figiel, J.H.; Adams, P.; Stoll, F.; Klose, K.J.; B. Maisch. B-type natriuretic peptide and wall stress in dilated human heart. *Molecular and cellular biochemistry*. 2008;**314** (1-2):179-91. → Alter 2008a
7. Alter, P.; Rupp, H.; Rominger, M.B.; Klose, K.J.; B. Maisch. A new methodological approach to assess cardiac work by pressure-volume and stress-length relations in patients with aortic valve stenosis and dilated cardiomyopathy. *Pflugers Archiv : European journal of physiology*. 2008;**455** (4):627-36. → Alter 2008b
8. Alter, P.; Rupp, H.; B. Maisch. Assessment and relevance of ventricular wall stress in heart failure. *European heart journal*. 2008;**29** (18):2316. → Alter 2008c
9. Alter, P.; H. Rupp. Occurrence of late gadolinium enhancement in

- ventricular ballooning or Tako-Tsubo syndrome: increased wall stress should not be overlooked. *European heart journal*. 2009;**30** (23):2948-9; author reply 2949.
10. Alter, P.; Rupp, H.; Rominger, M.B.; Czerny, F.; Vollrath, A.; Klose, K.J.; B. Maisch. A new method to assess ventricular wall stress in patients with heart failure and its relation to heart rate variability. *International journal of cardiology*. 2010;**139** (3):301-3. → Alter 2010a
 11. Alter P, Rupp H, Stoll F, Adams P, Wagner J, Rominger MB, B. Maisch. Left ventricular hypertrophy follows increased enddiastolic wall stress in patients with dilative heart failure. *Clin Res Cardiol* 2010;99(Supp 2). → Ater 2010b
 12. Alter, P.; H. Rupp. Myocardial fibrosis in left ventricular non-compaction: is late gadolinium enhancement indeed indicative of fibrosis? *European journal of heart failure*. 2011;**13** (5):577-8. → Alter 2011a
 13. Alter, P.; Rupp, H.; Stoll, F.; Adams, P.; Figiel, J.H.; Klose, K.J.; Rominger, M.B.; B. Maisch. Increased enddiastolic wall stress precedes left ventricular hypertrophy in dilative heart failure-Use of the volume-based wall stress index. *International journal of cardiology* 2011 → Alter 2011b
 14. Alpendurada, F.; D.J. Pennell. Late gadolinium enhancement in cardiomyopathy. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2008;**24** (6):613-5.
 15. Amiya, E.; Tanabe, K.; Ikari, Y.; Nakajima, Y.; K. Hara. Prolonged QRS duration and severity of mitral regurgitation are unfavorable prognostic markers of heart failure in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2006;**70** (1):57-62.
 16. Assomull, R.G.; Prasad, S.K.; Lyne, J.; Smith, G.; Burman, E.D.; Khan, M.; Sheppard, M.N.; Poole-Wilson, P.A.; D.J. Pennell. Cardiovascular magnetic resonance, fibrosis, and prognosis in dilated cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;**48** (10):1977-85.
 17. Assomull, R.G.; Pennell, D.J.; S.K. Prasad. Cardiovascular magnetic

- resonance in the evaluation of heart failure. *Heart (British Cardiac Society)*. 2007;**93** (8):985-92.
18. Attili, A.K.; Schuster, A.; Nagel, E.; Reiber, J.H.C.; R.J. Van Der Geest. Quantification in cardiac MRI: advances in image acquisition and processing. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2010;**26** (1):27-40
19. Bardy, G.H.; Lee, K.L.; Mark, D.B.; Poole, J.E.; Packer, D.L.; Boineau, R.; Domanski, M.; Troutman, C.; Anderson, J.; Johnson, G.; McNulty, S.E.; Clapp-Channing, N.; Davidson-Ray, L.D.; Fraulo, E.S.; Fishbein, D.P.; Luceri, R.M.; J.H. Ip. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *The New England journal of medicine*. 2005;**352** (3):225-37.
20. Bauer, W.R.; G. Ertl. Rhythmusstörungen während der -Remodelingphase nach Herzinfarkt. *Herz*. 2002;**27** (8):740-9.
21. Belloni, E.; De Cobelli, F.; Esposito, A.; Mellone, R.; Perseghin, G.; Canu, T.; A. Del Maschio. MRI of cardiomyopathy. *AJR. American journal of roentgenology*. 2008;**191** (6):1702-10.
22. Bogen, D.K.; Rabinowitz, S.A.; Needleman, A.; McMahon, T.A.; W.H. Abelmann. An analysis of the mechanical disadvantage of myocardial infarction in the canine left ventricle. *Circulation research*. 1980;**47** (5):728-41.
23. Branzi, A.; Romeo, G.; Specchia, S.; Lolli, C.; Binetti, G.; Devoto, M.; Bacchi, M.; B. Magnani. Genetic heterogeneity of hypertrophic cardiomyopathy. *International journal of cardiology*. 1985;**7** (2):129-38.
24. Brilla, C.G.; Funck, R.C.; H. Rupp. Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease. *Circulation*. 2000;**102** (12):1388-93.
25. Brouwer, W.P.; van Dijk, S.; Stienen, G.J.; van Rossum, A.; van der Velden, J.; T. Germans. The development of familial hypertrophic cardiomyopathy: from mutation to bedside. *European journal of clinical investigation*. 2010;.
26. Burkhoff, D.; Mirsky, I.; H. Suga. Assessment of systolic and diastolic ventricular properties via pressure-volume analysis: a guide for clinical, translational, and basic researchers. *American journal of physiology*.

- Heart and circulatory physiology*. 2005;**289** (2):H501-12.
27. Codd, M.B.; Sugrue, D.D.; Gersh, B.J.; L.J.3. Melton. Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy. A population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1975-1984. *Circulation*. 1989;**80** (3):564-72.
28. Choudhury, L.; Mahrholdt, H.; Wagner, A.; Choi, K.M.; Elliott, M.D.; Klocke, F.J.; Bonow, R.O.; Judd, R.M.; R.J. Kim. Myocardial scarring in asymptomatic or mildly symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;**40** (12):2156-64.
29. Dall'Armellina, Erica; Karia, Nina; Lindsay, Alistair C.; Karamitsos, Theodoros D.; Ferreira, Vanessa; Robson, Matthew D.; Kellman, Peter; Francis, Jane M.; Forfar, Colin; Predergast, Bernard D.; Banning, Adrian P.; Channon, Keith M.; Kharbada, Rajesh K.; Neubauer, Stefan; Robin P. Choudhury. Dynamic changes of edema and late gadolinium enhancement after acute myocardial infarction and their relationship to functional recovery and salvage index. *Circulation*. 2011;**4** (3):228-36.
30. De Simone, G.; Gottdiener, J.S.; Chinali, M.; M.S. Maurer. Left ventricular mass predicts heart failure not related to previous myocardial infarction: the Cardiovascular Health Study. *European heart journal*. 2008;**29** (6):741-7.
31. De Smet, K.; Verdries, D.; Tanaka, K ; De Mey, J ; M. De Maeseneer. MRI in the assessment of non ischemic myocardial diseases. *European journal of radiology*. 2011.
32. Du Bois, D.; E.F. Du Bois. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*. 1989;**5** (5):303-11; discussion 312-3.
33. Elliott, P. Cardiomyopathy. Diagnosis and management of dilated cardiomyopathy. *Heart (British Cardiac Society)*. 2000;**84** (1):106-12.
34. Elliott, P.; Andersson, B.; Arbustini, E.; Bilinska, Z.; Cecchi, F.; Charron, P.; Dubourg, O.; Kuhl, U.; Maisch, B.; McKenna, W.J.; Monserrat, L.; Pankuweit, S.; Rapezzi, C.; Seferovic, P.; Tavazzi, L.; A. Keren. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the

- European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European heart journal*. 2008;**29** (2):270-6.
35. Fang, W.; Zhang, J.; Z. He. Myocardial ischemia in patients with dilated cardiomyopathy. *Nuclear medicine communications*. 2010;**31** (11):981-4.
36. Fatkin, D.; R.M. Graham. Molecular mechanisms of inherited cardiomyopathies. *Physiological reviews*. 2002;**82** (4):945-80.
37. Felker, G.M.; Thompson, R.E.; Hare, J.M.; Hruban, R.H.; Clemetson, D.E.; Howard, D.L.; Baughman, K.L.; E.K. Kasper. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *The New England journal of medicine*. 2000;**342** (15):1077-84.
38. Filipovic, M.; Skarvan, K.; M.D. Seeberger. Wie geht es dem linken Ventrikel? Die linksventrikuläre Funktion und ihre Bedeutung bei hämodynamisch instabilen Patienten. *Intensivmedizin und Notfallmedizin*. 2005;**42** (5):413-423.
39. Flett, A.S.; Hayward, M.P.; Ashworth, M.T.; Hansen, M.S.; Taylor, A.M.; Elliott, P.M.; McGregor, C.; J.C. Moon. Equilibrium contrast cardiovascular magnetic resonance for the measurement of diffuse myocardial fibrosis: preliminary validation in humans. *Circulation*. 2010;**122** (2):138-44.
40. Fluechter, S.; Kuschyk, J.; Wolpert, C.; Doesch, C.; Veltmann, C.; Haghi, D.; Schoenberg, S.O.; Sueselbeck, T.; Germans, T.; Streitner, F.; Borggrefe, M.; T. Papavassiliu. Extent of late gadolinium enhancement detected by cardiovascular magnetic resonance correlates with the inducibility of ventricular tachyarrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2010;**12**:30.
41. Franz, M.R.; Cima, R.; Wang, D.; Profitt, D.; R. Kurz. Electrophysiological effects of myocardial stretch and mechanical determinants of stretch-activated arrhythmias. *Circulation*. 1992;**86** (3):968-78.
42. Friedrich, M.G.; Strohm, O.; Schulz-Menger, J.; Marciniak, H.; Luft,

- F.C.; R. Dietz. Contrast media-enhanced magnetic resonance imaging visualizes myocardial changes in the course of viral myocarditis. *Circulation*. 1998;**97** (18):1802-9.
43. Fujita, N.; Duerinckx, A.J.; C.B. Higgins. Variation in left ventricular regional wall stress with cine magnetic resonance imaging: normal subjects versus dilated cardiomyopathy. *American heart journal*. 1993;**125** (5 Pt 1):1337-45.
44. Grebe, O.; Kestler, H.A.; Merkle, N.; Wohrle, J.; Kochs, M.; Hoher, M.; V. Hombach. Assessment of left ventricular function with steady-state-free-precession magnetic resonance imaging. Reference values and a comparison to left ventriculography. *Zeitschrift fur Kardiologie*. 2004;**93** (9):686-95.
45. Grimm, W.; Christ, M.; Bach, J.; Muller, H.; B. Maisch. Noninvasive arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy: results of the Marburg Cardiomyopathy Study. *Circulation*. 2003;**108** (23):2883-91.
46. Haider, A.W.; Larson, M.G.; Benjamin, E.J.; D. Levy. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998;**32** (5):1454-9.
47. Hayashida, W.; Kumada, T.; Nohara, R.; Tanio, H.; Kambayashi, M.; Ishikawa, N.; Nakamura, Y.; Himura, Y.; C. Kawai. Left ventricular regional wall stress in dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 1990;**82** (6):2075-83.
48. Heusch, G. The relationship between regional blood flow and contractile function in normal, ischemic, and reperfused myocardium. *Basic research in cardiology*. 1991;**86** (3):197-218.
49. Holland, A.E.; Goldfarb, J.W.; R.R. Edelman. Diaphragmatic and cardiac motion during suspended breathing: preliminary experience and implications for breath-hold MR imaging. *Radiology*. 1998;**209** (2):483-9.
50. Hombach, V.; Grebe, O.; R.M. Botnar. *Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie*. Stuttgart: Schattauer, 2005; 1. Auflage; ISBN: 978-3-7945-2280-4.

51. Hombach, V.; Merkle, N.; Torzewski, J.; Kraus, J.M.; Kunze, M.; Zimmermann, O.; Kestler, H.A.; J. Wohrle. Electrocardiographic and cardiac magnetic resonance imaging parameters as predictors of a worse outcome in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *European heart journal*. 2009;**30** (16):2011-8.
52. Hombach, V.; Merkle, N.; Bernhard, P.; Rasche, V.; W. Rottbauer. Prognostic significance of cardiac magnetic resonance imaging: Update 2010. *Cardiology journal*. 2010;**17** (6):549-57.
53. Hombach, V.; Merkle, N.; Rasche, V.; Bernhard, P.; W. Rottbauer. Die Rolle der Kardio-MRT bei Diagnose und Prognosebeurteilung der Herzinsuffizienz. *Herz*. 2011;**36** (2):84-93.
54. Hoppe, U.C.; Bohm, M.; Dietz, R.; Hanrath, P.; Kroemer, H.K.; Osterspey, A.; Schmaltz, A.A.; E. Erdmann. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Zeitschrift für Kardiologie*. 2005;**94** (8):488-509.
55. Hoppe, U.C. Leitliniengerechte Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Der Internist*. 2007;**48** (9):929-37.
56. Huisman, R.M.; Sipkema, P.; Westerhof, N.; G. Elzinga. Comparison of models used to calculate left ventricular wall force. *Medical biological engineering computing*. 1980;**18** (2):133-44. → Huisman 1980a
57. Huisman, R.M.; Elzinga, G.; Westerhof, N.; P. Sipkema. Measurement of left ventricular wall stress. *Cardiovascular research*. 1980;**14** (3):142-53. → Huisman 1980b
58. Hundley, W.G.; Bluemke, D.A.; Finn, J.P.; Flamm, S.D.; Fogel, M.A.; Friedrich, M.G.; Ho, V.B.; Jerosch-Herold, M.; Kramer, C.M.; Manning, W.J.; Patel, M.; Pohost, G.M.; Stillman, A.E.; White, R.D.; P.K. Woodard. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;**55** (23):2614-62.
59. Ichikawa, Y.; Sakuma, H.; Suzawa, N.; Kitagawa, K.; Makino, K.; Hirano, T.; K. Takeda. Late gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging in acute and chronic myocardial infarction. Improved prediction

- of regional myocardial contraction in the chronic state by measuring thickness of nonenhanced myocardium. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;**45** (6):901-9.
60. Judd, R.M.; Lugo-Olivieri, C.H.; Arai, M.; Kondo, T.; Croisille, P.; Lima, J.A.; Mohan, V.; Becker, L.C.; E.A. Zerhouni. Physiological basis of myocardial contrast enhancement in fast magnetic resonance images of 2-day-old reperfused canine infarcts. *Circulation*. 1995;**92** (7):1902-10.
61. Kauffmann, G.W.; Moser, E.; R. Sauer. *Radiologie*. München [u.a.]: Elsevier, Urban und Fischer, 2006; 3., völlig überarb. Aufl. Auflage; ISBN: 978-3-437-44415-9.
62. Kelly, D.; Mackenzie, L.; Hunter, P.; Smaill, B.; D.A. Saint. Gene expression of stretch-activated channels and mechanoelectric feedback in the heart. *Clinical and experimental pharmacology physiology*. 2006;**33** (7):642-8.
63. Keenan, N.G.; D.J. Pennell. CMR of ventricular function. *Echocardiography (Mount Kisco, N.Y.)*. 2007;**24** (2):185-93
64. Kim, R.J.; Chen, E.L.; Lima, J.A.; R.M. Judd. Myocardial Gd-DTPA kinetics determine MRI contrast enhancement and reflect the extent and severity of myocardial injury after acute reperfused infarction. *Circulation*. 1996;**94** (12):3318-26.
65. Kim, R.J.; Fieno, D.S.; Parrish, T.B.; Harris, K.; Chen, E.L.; Simonetti, O.; Bundy, J.; Finn, J.P.; Klocke, F.J.; R.M. Judd. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation*. 1999;**100** (19):1992-2002.
66. Kim, R.J.; Wu, E.; Rafael, A.; Chen, E.L.; Parker, M.A.; Simonetti, O.; Klocke, F.J.; Bonow, R.O.; R.M. Judd. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *The New England journal of medicine*. 2000;**343** (20):1445-53.
67. Kramer, C.M. The expanding prognostic role of late gadolinium enhanced cardiac magnetic resonance. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;**48** (10):1986-7.
68. Kuijpers, N.H.L.; ten Eikelder, H.M.M.; Bovendeerd, P.H.M.; Verheule,

- S.; Arts, T.; P.A.J. Hilbers. Mechanoelectric feedback leads to conduction slowing and block in acutely dilated atria: a modeling study of cardiac electromechanics. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*. 2007;**292** (6):H2832-53.
69. Kwon, D.H.; Setser, R.M.; Popovic, Z.B.; Thamaras, M.; Sola, S.; Schoenhagen, P.; Garcia, M.J.; Flamm, S.D.; Lever, H.M.; M.Y. Desai. Association of myocardial fibrosis, electrocardiography and ventricular tachyarrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy: a delayed contrast enhanced MRI study. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2008;**24** (6):617-25.
70. Lang, R.M.; Bierig, M.; Devereux, R.B.; Flachskampf, F.A.; Foster, E.; Pellikka, P.A.; Picard, M.H.; Roman, M.J.; Seward, J.; Shanewise, J.S.; Solomon, S.D.; Spencer, K.T.; Sutton, M.S.J.; W.J. Stewart. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2005;**18** (12):1440-63.
71. Larsen, R. *Anästhesie und Intensivmedizin in Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie*. Heidelberg: Springer Medizin, 2009; 7., aktualisierte und überarb. Aufl. Auflage; ISBN: 978-3-540-88794-2.
72. Lauerma, K.; Niemi, P.; Hanninen, H.; Janatuinen, T.; Voipio-Pulkki, L.M.; Knuuti, J.; Toivonen, L.; Makela, T.; Makijarvi, M.A.; H.J. Aronen. Multimodality MR imaging assessment of myocardial viability: combination of first-pass and late contrast enhancement to wall motion dynamics and comparison with FDG PET-initial experience. *Radiology*. 2000;**217** (3):729-36.
73. Lehrke, S.; Lossnitzer, D.; Schob, M.; Steen, H.; Merten, C.; Kemmling, H.; Pribe, R.; Ehlermann, P.; Zugck, C.; Korosoglou, G.; Giannitsis, E.; H.A. Katus. Use of cardiovascular magnetic resonance for risk stratification in chronic heart failure: prognostic value of late gadolinium enhancement in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy.

- Heart (British Cardiac Society)*. 2010;.
74. Leong, D.P.; Madsen, P.L.; J.B. Selvanayagam. Non-invasive evaluation of myocardial fibrosis: implications for the clinician. *Heart (British Cardiac Society)*. 2010;**96** (24):2016-24.
75. Leong, D.P.; Charkrabaty, A.; Shipp, N.; Moralee, P.; Madsen, P.L.; Joerg, L.; Sullivan, T.; Worthley, S.G.; De Pasquale, C.G.; Sanders, P.; J.B. Selvanayagam. Effects of myocardial fibrosis and ventricular dyssynchrony on response to therapy in new-presentation idiopathic dilated cardiomyopathy: insights from cardiovascular magnetic resonance and echocardiography. *European heart journal*. 2011.
76. Levy, D.; Savage, D.D.; Garrison, R.J.; Anderson, K.M.; Kannel, W.B.; W.P. Castelli. Echocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy: the Framingham Heart Study. *The American journal of cardiology*. 1987;**59** (9):956-60.
77. Looi, J.; Edwards, C.; Armstrong, G.P.; Scott, A.; Patel, H.; Hart, H.; J.P. Christiansen. Characteristics and prognostic importance of myocardial fibrosis in patients with dilated cardiomyopathy assessed by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging. *Clinical Medicine Insights. Cardiology*. 2010;**4**:129-34.
78. Lorell, B.H.; B.A. Carabello. Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection, and prognosis. *Circulation* 2000;**102** (4):470-9
79. Maceira, A.M.; Joshi, J.; Prasad, S.K.; Moon, J.C.; Perugini, E.; Harding, I.; Sheppard, M.N.; Poole-Wilson, P.A.; Hawkins, P.N.; D.J. Pennell. Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2005;**111** (2):186-93.
80. Mahrholdt, H.; Goedecke, C.; Wagner, A.; Meinhardt, G.; Athanasiadis, A.; Vogelsberg, H.; Fritz, P.; Klingel, K.; Kandolf, R.; U. Sechtem. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology. *Circulation*. 2004;**109** (10):1250-8.
81. Mahrholdt, H.; Wagner, A.; Deluigi, C.C.; Kispert, E.; Hager, S.; Meinhardt, G.; Vogelsberg, H.; Fritz, P.; Dippon, J.; Bock, C-T.; Klingel, K.; Kandolf, R.; U. Sechtem. Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. *Circulation*. 2006;**114**

- (15):1581-90.
82. Mahrholdt, H.; U. Sechtem. Gewebedifferenzierung mittels Kontrast-MRT („late enhancement“). *Der Kardiologie*. 2008;**2** (3):215-226.
83. Maisch, B.; S. Pankuweit. Therapie der fortgeschrittenen Herz - insuffizienz: medikamentos, Resynchronisation (CRT), Operation. *Herz*. 2010;**35** (2):94-101.
84. Maisch, B.; Alter, P.; S. Pankuweit. Diabetic cardiomyopathy--fact or fiction?. *Herz* 2011;**36** (2):102-15.
85. Maron, B.J.; Towbin, J.A.; Thiene, G.; Antzelevitch, C.; Corrado, D.; Arnett, D.; Moss, A.J.; Seidman, C.E.; J.B. Young. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functi. *Circulation*. 2006;**113** (14):1807-16.
86. Maron, M.S. The current and emerging role of cardiovascular magnetic resonance imaging in hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of cardiovascular translational research*. 2009;**2** (4):415-25.
87. McCrohon, J.A.; Moon, J.C.C.; Prasad, S.K.; McKenna, W.J.; Lorenz, C.H.; Coats, A.J.S.; D.J. Pennell. Differentiation of heart failure related to dilated cardiomyopathy and coronary artery disease using gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance. *Circulation*. 2003;**108** (1):54-9.
88. McLenachan, J.M.; Henderson, E.; Morris, K.I.; H.J. Dargie. Ventricular arrhythmias in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. *The New England journal of medicine*. 1987;**317** (13):787-92.
89. McLenachan, J.M.; H.J. Dargie. Ventricular arrhythmias in hypertensive left ventricular hypertrophy. Relationship to coronary artery disease, left ventricular dysfunction, and myocardial fibrosis. *American journal of hypertension*. 1990;**3** (10):735-40.
90. Mewton, Nathan ; Liu, Chia Ying ; Croisille, Pierre ; Bluemke, David ; Lima, Joao A. C.: Assessment of myocardial fibrosis with cardiovascular magnetic resonance. In: *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;**57** (8):891-903.

91. Michaely, H.J.; Thomsen, H.S.; Reiser, M.F.; S.O. Schoenberg. Nephrogene systemische Fibrose (NSF)--Implikationen für die Radiologie. *Der Radiologe*. 2007;**47** (9):785-93.
92. Mirsky, I. Left ventricular stresses in the intact human heart. *Biophysical journal*. 1969;**9** (2):189-208.
93. Moon, J.C.C.; McKenna, W.J.; McCrohon, J.A.; Elliott, P.M.; Smith, G.C.; D.J. Pennell. Toward clinical risk assessment in hypertrophic cardiomyopathy with gadolinium cardiovascular magnetic resonance. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;**41** (9):1561-7.
94. Moon, J.C.C.; Reed, E.; Sheppard, M.N.; Elkington, A.G.; Ho, S.Y.; Burke, M.; Petrou, M.; D.J. Pennell. The histologic basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;**43** (12):2260-4.
95. Nagel, E.; Bauer, W.; Sechtem, U.; Schulz-Menger, J.; Silber, S.; Voigtländer, T.; Moshage, W.; Kramer, H.; Ertl, G.; Fleck, E.; und unter Mitarbeit der Dt. Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie. Klinische Indikationen für die kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie (CMR). *Clinical Research in Cardiology Supplements*. 2007;**2** (2):77-96.
96. Nassenstein, K.; Breuckmann, F.; Bucher, C.; Kaiser, G.; Konorza, T.; Schafer, L.; Konietzka, I.; de Greiff, A.; Heusch, G.; Erbel, R.; J. Barkhausen. How much myocardial damage is necessary to enable detection of focal late gadolinium enhancement at cardiac MR imaging? *Radiology*. 2008;**249** (3):829-35.
97. Nelson, K.L.; V.M. Runge. Basic principles of MR contrast. *Topics in magnetic resonance imaging : TMRI*. 1995;**7** (3):124-36.
98. Nojiri, A.; Hongo, K.; Kawai, M.; Komukai, K.; Sakuma, T.; Taniguchi, I.; M. Yoshimura. Scoring of late gadolinium enhancement in cardiac magnetic resonance imaging can predict cardiac events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of cardiology*. 2011;**58** (3):253-60.
99. Noma, K.; Brandle, M.; R. Jacob. Evaluation of left ventricular function in an experimental model of congestive heart failure due to combined

- pressure and volume overload. *Basic research in cardiology*. 1988;**83** (1):58-64.
100. O'Hanlon, R.; Grasso, A.; Roughton, M.; Moon, J.C.; Clark, S.; Wage, R.; Webb, J.; Kulkarni, M.; Dawson, D.; Sulaibeekh, L.; Chandrasekaran, B.; Bucciarelli-Ducci, C.; Pasquale, F.; Cowie, M.R.; McKenna, W.J.; Sheppard, M.N.; Elliott, P.M.; Pennell, D.J.; S.K. Prasad. Prognostic significance of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;**56** (11):867-74.
101. Olivetti, G.; Capasso, J.M.; Meggs, L.G.; Sonnenblick, E.H.; P. Anversa. Cellular basis of chronic ventricular remodeling after myocardial infarction in rats. *Circulation research*. 1991;**68** (3):856-69.
102. Pankuweit, S.; Richter, A.; Ruppert, V.; Funck, R.; B. Maisch. Klassifikation, genetische Pradisposition und Risikofaktoren für die Entwicklung einer Kardiomyopathie. *Der Internist*. 2008;**49** (4):441-2, 444-7.
103. Pankuweit, S.; Richter, A.; Ruppert, V.; B. Maisch. Familiäre Pradisposition und mikrobielle Ätiologie bei dilatativer Kardiomyopathie. *Herz*. 2009;**34** (2):110-6.
104. Partington, S.L.; Seabra, L.F.; R.Y. Kwong. Cardiac magnetic resonance imaging as a prognostic tool in patients with nonischemic cardiomyopathy. *Hospital practice (1995)*. 2010;**38** (4):75-82.
105. Pennell, D.J.; Sechtem, U.P.; Higgins, C.B.; Manning, W.J.; Pohost, G.M.; Rademakers, F.E.; van Rossum, A.C.; Shaw, L.J.; E.K. Yucel. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2004;**6** (4):727-65.
106. Pereira, R.S.; Wisenberg, G.; Prato, F.S.; K. Yvorchuk. Clinical assessment of myocardial viability using MRI during a constant infusion of Gd-DTPA. *Magma (New York, N.Y.)*. 2000;**11** (3):104-13.
107. Pfeffer, M.A.; E. Braunwald. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation*. 1990;**81** (4):1161-72.

108. Rehwald, W.G.; Fieno, D.S.; Chen, E.; Kim, R.J.; R.M. Judd. Myocardial magnetic resonance imaging contrast agent concentrations after reversible and irreversible ischemic injury. *Circulation*. 2002;**105** (2):224-9.
109. Renz-Polster, H.; Krautzig, S.; B. Bätge. *Basislehrbuch Innere Medizin*. München [u.a.]: Elsevier, Urban und Fischer, 2008; 4., vollst. überarb. Aufl. Auflage; ISBN: 978-3-437-41053-6.
110. Richardson, P.; McKenna, W.; Bristow, M.; Maisch, B.; Mautner, B.; O'Connell, J.; Olsen, E.; Thiene, G.; Goodwin, J.; Gyarsfas, I.; Martin, I.; P. Nordet. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation*. 1996;**93** (5):841-2.
111. Rolf, A.; Nef, H.M.; Mollmann, H.; Troidl, C.; Voss, S.; Conradi, G.; Rixe, J.; Steiger, H.; Beiring, K.; Hamm, C.W.; T. Dill. Immunohistological basis of the late gadolinium enhancement phenomenon in tako-tsubo cardiomyopathy. *European heart journal*. 2009;**30** (13):1635-42.
112. Rominger, M.B.; Bachmann, G.F.; Geuer, M.; Puzik, M.; Ricken, W.W.; W.S. Rau. Vergleich links- und rechtsventrikularer Auswurf- und Füllungsparameter des Herzens mittels Cine MRT in Atemanhaltetechnik: klinische Studie an 42 Patienten mit Kardiomyopathie und koronarer Herzerkrankung. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin*. 1999;**170** (6):534-41. → Rominger 1999a
113. Rominger, M.B.; Bachmann, G.F.; Geuer, M.; Puzik, M.; Pabst, W.; W.S. Rau. Bestimmung des links- und rechtsventrikularen Auswurf- und Füllungsverhalten des Herzens mittels schneller Cine MRT in Atemanhaltetechnik an Probanden. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin*. 1999;**170** (5):436-41. → Rominger 1999b
114. Rominger, M.B.; Bachmann, G.F.; Pabst, W.; Ricken, W.W.; Dinkel, H.P.; W.S. Rau. Linksventrikuläre Herzvoluminabestimmung mittels schneller MRT in Atemanhaltetechnik: Wie unterschiedlich sind quantitativer Herzkatheter, quantitative MRT und visuelle

- Echokardiographie? *RoFo: Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin*. 2000;**172** (1):23-32.
115. Rudolph, A.; Abdel-Aty, H.; Bohl, S.; Boye, P.; Zagrosek, A.; Dietz, R.; J. Schulz-Menger. Noninvasive detection of fibrosis applying contrast-enhanced cardiac magnetic resonance in different forms of left ventricular hypertrophy relation to remodeling. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;**53** (3):284-91.
116. Schalla, S.; Bekkers, S.C.; Dennert, R.; Van Suylen, R.J.; Waltenberger, J.; Leiner, T.; Wildberger, J.; Crijns, H.J ; S. Heymans. Replacement and reactive myocardial fibrosis in idiopathic dilated cardiomyopathy: comparison of magnetic resonance imaging with right ventricular biopsy. *European journal of heart failure*. 2010;**12** (3):227-31
117. Schelbert, E.B.; Hsu, L.; Anderson, S.A.; Mohanty, B.D.; Karim, S.M.; Kellman, P.; Aletras, A.H.; A.E. Arai. Late gadolinium-enhancement cardiac magnetic resonance identifies postinfarction myocardial fibrosis and the border zone at the near cellular level in ex vivo rat heart. *Circulation. Cardiovascular imaging*. 2010;**3** (6):743-52.
118. Schulte, B.; Boldt, A.; D. Beyer. *MRT des Herzens und der Gefäße*. Berlin, Heidelberg: Springer, 2005; 1. Auflage; ISBN: 978-3-540-22209-5.
119. Schwab, J.; Mahrholdt, H.; Bilger, J.; Bar, I.; M. Pauschinger. Stellenwert der kardiovaskularen Magnetresonanztomografie im Rahmen der Myokarditisdiagnostik. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. 2009;**134** (16):E1-9; quiz E10-3.
120. Sha, Jing; Zhang, Shu; Tang, Min; Chen, Keping; Zhao, Xinran; Fangzheng Wang. Fragmented QRS Is Associated with All-Cause Mortality and Ventricular Arrhythmias in Patient with Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Annals of noninvasive electrocardiology: the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology*. 2011;**16** (3):270-5.
121. Shaw, T.; Elliott, P.; W.J. McKenna. Dilated cardiomyopathy: a genetically heterogeneous disease. *Lancet*. 2002;**360** (9334):654-5.
122. Shellock, F.G.; E. Kanal. Safety of magnetic resonance imaging

- contrast agents. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 1999;**10** (3):477-84.
123. Shellock, F.G.; A. Spinazzi. MRI safety update 2008: part 2, screening patients for MRI. *AJR. American journal of roentgenology*. 2008;**191** (4):1140-9.
124. Shimizu, I.; Iguchi, N.; Watanabe, H.; Umemura, J.; Tobaru, T.; Asano, R.; Misu, K.; Nagayama, M.; Aikawa, M.; Funabashi, N.; Komuro, I.; T. Sumiyoshi. Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance as a novel technique to predict cardiac events in dilated cardiomyopathy patients. *International journal of cardiology*. 2010;**142** (3):224-9.
125. Silva, C.; Moon, J.C.; Elkington, A.G.; John, A.S.; Mohiaddin, R.H.; D.J. Pennell. Myocardial late gadolinium enhancement in specific cardiomyopathies by cardiovascular magnetic resonance: a preliminary experience. *Journal of cardiovascular medicine (Hagerstown, Md.)*. 2007;**8** (12):1076-9.
126. Simonetti, O.P.; Kim, R.J.; Fieno, D.S.; Hillenbrand, H.B.; Wu, E.; Bundy, J.M.; Finn, J.P.; R.M. Judd. An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction. *Radiology*. 2001;**218** (1):215-23.
127. Smedema, J.; Snoep, G.; van Kroonenburgh, M.P.G.; van Geuns, R.; Dassen, W.R.M.; Gorgels, A.P.M.; H.J.G.M. Crijns. Evaluation of the accuracy of gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance in the diagnosis of cardiac sarcoidosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;**45** (10):1683-90.
128. Stensaeth, K.H.; Hoffmann, P.; Fossum, E.; Mangschau, A.; Sandvik, L.; N.E. Klow. Cardiac magnetic resonance visualizes acute and chronic myocardial injuries in myocarditis. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2011.
129. Stork, A.; Muellerleile, K.; Bansmann, P.M.; Graessner, J.; Kaul, M.; Kemper, J.; Adam, G.; G.K. Lund. Value of T2-weighted, first-pass and delayed enhancement, and cine CMR to differentiate between acute and chronic myocardial infarction. *European radiology*. 2007;**17** (3):610-7.

130. Swanson, S.D.; Dou, C.; D.L. Miller. Magnetic resonance imaging of microvascular leakage induced by myocardial contrast echocardiography in rats. *Magnetic resonance imaging*. 2006;**24** (5):603-9.
131. Syed, I.S.; Glockner, J.F.; Feng, D.; Araoz, P.A.; Martinez, M.W.; Edwards, W.D.; Gertz, M.A.; Dispenzieri, A.; Oh, J.K.; Bellavia, D.; Tajik, A. J.; M. Grogan. Role of cardiac magnetic resonance imaging in the detection of cardiac amyloidosis. *JACC. Cardiovascular imaging*. 2010;**3** (2):155-64.
132. Task Force Report. The clinical role of magnetic resonance in cardiovascular disease. Task Force of the European Society of Cardiology, in collaboration with the Association of European Paediatric Cardiologists. *European heart journal*. 1998;**19** (1):19-39.
133. Turcani, M.; H. Rupp. Etomoxir improves left ventricular performance of pressure-overloaded rat heart. *Circulation*. 1997;**96** (10):3681-6.
134. Unverferth, D.V.; Baker, P.B.; Swift, S.E.; Chaffee, R.; Feters, J.K.; Uretsky, B.F.; Thompson, M.E.; C.V. Leier. Extent of myocardial fibrosis and cellular hypertrophy in dilated cardiomyopathy. *The American journal of cardiology*. 1986;**57** (10):816-20.
135. Vogelsberg, H.; Mahrholdt, H.; Deluigi, C.C.; Yilmaz, A.; Kispert, E.M.; Greulich, S.; Klingel, K.; Kandolf, R.; U. Sechtem. Cardiovascular magnetic resonance in clinically suspected cardiac amyloidosis: noninvasive imaging compared to endomyocardial biopsy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;**51** (10):1022-30.
136. Vohringer, M.; Mahrholdt, H.; Yilmaz, A.; U. Sechtem. Significance of late gadolinium enhancement in cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR). *Herz*. 2007;**32** (2):129-37.
137. Wagner, A.; Mahrholdt, H.; Holly, T.A.; Elliott, M.D.; Regenfus, M.; Parker, M.; Klocke, F.J.; Bonow, R.O.; Kim, R.J.; R.M. Judd. Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study. *Lancet*. 2003;**361** (9355):374-9.
138. Wang, Z.; Taylor, L.K.; Denney, W.D.; D.E. Hansen. Initiation of

- ventricular extrasystoles by myocardial stretch in chronically dilated and failing canine left ventricle. *Circulation*. 1994;**90** (4):2022-31.
139. Wang, J.; Kong, X.; Xu, H.; Zhou, G.; Liu, F.; Shi, H.; D. Liu. Association between delayed enhancement on cardiac magnetic resonance imaging and arrhythmia in patients with hypertrophic cardiomyopathy]. *Zhonghua xin xue guan bing za zhi [Chinese journal of cardiovascular diseases]*. 2010;**38** (9):775-80.
140. Watanabe, H.; Murakami, M.; Ohba, T.; Takahashi, Y.; H. Ito. TRP channel and cardiovascular disease. *Pharmacology therapeutics*. 2008;**118** (3):337-51.
141. Weinmann, H.J.; Brasch, R.C.; Press, W.R.; G.E. Wesbey. Characteristics of gadolinium-DTPA complex: a potential NMR contrast agent. *AJR. American journal of roentgenology*. 1984;**142** (3):619-24.
142. Weishaupt, D.; Köchli, V.D.; Marincek, B.; J.M. Froehlich. *Wie funktioniert MRI?*. Heidelberg: Springer, 2009; 6. Aufl. Auflage; ISBN: 9783540895725.
143. Wu, K.C.; Weiss, R.G.; Thiemann, D.R.; Kitagawa, K.; Schmidt, A.; Dalal, D.; Lai, S.; Bluemke, D.A.; Gerstenblith, G.; Marban, E.; Tomaselli, G.F.; J.A.C. Lima. Late gadolinium enhancement by cardiovascular magnetic resonance heralds an adverse prognosis in nonischemic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;**51** (25):2414-21.
144. Yilmaz, A.; Kindermann, I.; Kindermann, M.; Mahfoud, F.; Ukena, C.; Athanasiadis, A.; Hill, S.; Mahrholdt, H.; Voehringer, M.; Schieber, M.; Klingel, K.; Kandolf, R.; Bohm, M.; U. Sechtem. Comparative evaluation of left and right ventricular endomyocardial biopsy: differences in complication rate and diagnostic performance. *Circulation*. 2010;**122** (9):900-9.
145. Yin, F.C. Ventricular wall stress. *Circulation research*. 1981;**49** (4):829-42.
146. Young, A.A.; Dokos, S.; Powell, K.A.; Sturm, B.; McCulloch, A.D.; Starling, R.C.; McCarthy, P.M.; R.D. White. Regional heterogeneity of function in nonischemic dilated cardiomyopathy. *Cardiovascular research*. 2001;**49** (2):308-18.

147. Zhong, Liang; Su, Yi; Yeo, Si-Yong; Tan, Ru-San; Ghista, Dhanjoo N.; Ghassan Kassab. Left ventricular regional wall curvedness and wall stress in patients with ischemic dilated cardiomyopathy. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*. 2009;**296** (3):H573-84.
148. Zhong, L.; Ghista, D. N.; R. S. Tan. Left ventricular wall stress compendium. *Computer methods in biomechanics and biomedical engineering*. 2011; 1-27.

I. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

I.I Abbildungen

<i>Abb.</i>	<i>Name</i>	<i>Seite</i>
Abb. 1.1	Einteilung der Kardiomyopathien.	8
Abb. 1.2	Kontrastmittelanreicherung im Herzmuskelgewebe.	14
Abb. 2.1	Kardiale Magnetresonanztomographie-Untersuchungsablauf.	20
Abb. 2.2	Vergleich eines Patienten mit normaler Ejektionsfraktion (EF: 60%; oben) mit einem Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie (EF: 20%; unten) im 4-Kammer-Blick (jeweils Enddiastole links und Endsystole rechts).	21
Abb. 2.3	Patient mit dilatativer Kardiomyopathie, Ejektionsfraktion 20%: oben 4-Kammer-Blick in Enddiastole (links) und Endsystole (rechts), unten Kurzachse in Enddiastole (links) und Endsystole (rechts) mittventrikulär.	23
Abb. 2.4	ARGUS®-Bilderauswertung.	24
Abb. 3.1	Patient mit dilatativer Kardiomyopathie, Ejektionsfraktion 46%: Septal betontes, intramyokardiales, streifiges Late Gadolinium Enhancement; kurze Achse (links) und entsprechender 4-Kammer-Blick (rechts).	32
Abb. 3.2	Korrelation von LVEDV und LV-Masse.	36
Abb. 3.3	Korrelation von LVESV und LV-Masse.	37
Abb. 3.4	Korrelation von LVEDV und LV-enddiastolischer Wandspannung.	38
Abb. 3.5	Korrelation von LVESV und LV-endsystolischer Wandspannung.	39
Abb. 3.6	Quartile von LVEDV und LVESV.	40
Abb. 3.7	Quartile von LV-Masse und LVEF.	40
Abb. 3.8	Quartile von enddiastolischer und endsystolischer Wandspannung.	41

<i>Abb.</i>	<i>Name</i>	<i>Seite</i>
Abb. 3.9	Patienten mit LGE, eingeteilt in Quartilen der LV-Masse, bei unterschiedlicher enddiastolischer Wandspannung.	42
Abb. 3.10	Patienten mit LGE, eingeteilt in Quartilen der LV-Masse, bei unterschiedlicher endsystolischer Wandspannung.	43
Abb. 4.1	Zusammenfassung der aktuellen Studienlage zu lokalen Wandspannungsunterschieden.	48
Abb. 4.2	Studienergebnis.	49

I.II Tabellen

<i>Tab.</i>	<i>Name</i>	<i>Seite</i>
Tab. 1.1	Medikamentöse Basistherapie der systolischen Herzinsuffizienz.	10
Tab. 2.1	Normwerte; normalisiert auf die Körperoberfläche für den linken Ventrikel.	25
Tab. 3.1	Charakteristika und Medikation der Studienpatienten – Unterteilung nach Auftreten von Late Gadolinium Enhancement (LGE).	32
Tab. 3.2	LV-Parameter der Studienpatienten oberhalb (bzw. für LVEF unterhalb) der jeweiligen Grenzwerte.	34
Tab. 3.3	Weitere Parameter der Studienpatienten – Unterteilung nach Auftreten von Late Gadolinium Enhancement (LGE).	35

II. Tabellarischer Lebenslauf

Diese Seite enthält persönliche Daten und ist daher nicht Bestandteil dieser Online-Veröffentlichung. Vielen Dank für Ihr Verständnis!

III. Veröffentlichungen

Im Rahmen dieser Arbeit sind in unserer Arbeitsgruppe NICE-MR (Nicht Invasive Cardiale Expertengruppe Marburg) nachfolgend genannte Publikationen mit eigener Beteiligung entstanden:

- Alter, P.; Rupp, H.; Rominger, M.B.; Vollrath, A.; Czerny, F.; Figiel, J.H.; Adams, P.; Stoll, F.; Klose, K.J.; B. Maisch. B-type natriuretic peptide and wall stress in dilated human heart. *Molecular and cellular biochemistry*. 2008;**314** (1-2):179-91.
- Alter, P.; Rupp, H.; Adams, P.; Stoll, F.; Figiel, J.H.; Klose, K.J.; Rominger, M.B.; B. Maisch. Occurance of late gadolinium enhancement is associated with increased left ventricular wall stress and mass in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *European journal of heart failure*. 2011;**13** (9):937-44.
- Alter, P.; Rupp, H.; Stoll, F.; Adams, P.; Figiel, J.H.; Klose, K.J.; Rominger, M.B.; B. Maisch. Increased enddiastolic wall stress precedes left ventricular hypertrophy in dilative heart failure-Use of the volume-based wall stress index. *International journal of cardiology*. 2011.

Abstracts:

- Alter, P.; Rupp, H.; Stoll, F.; Adams, P.; Wagner, J.; Rominger, M.B.; B. Maisch. Left ventricular hypertrophy follows increased enddiastolic wall stress in patients with dilative heart failure. *Clin Res Cardiol* 2010;**99** (Supp 2).
- Alter, P.; Rupp, H.; Adams, P.; Stoll, F.; Wagner, J.; Rominger, MB.; B. Maisch. Increased left ventricular wall stress is related to magnetic resonance based late gadolinium enhancement pattern. *Clin Res Cardiol* 2010;**99** (Supp. 1), P757.
- Alter, P.; Rupp, H.; Rominger, M.B.; Stoll, F.; Adams, P.; B. Maisch. Late gadolinium enhancement is associated with increased left ventricular wall stress and mass in patients with non-ischemic cardiomyopathy. European Society of Cardiology Congress 2010, *European Heart Journal* 2010;**31** (Suppl.1):296;282.

IV. Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren
Professoren, Doktoren und Dozenten

In Marburg:

Alter, Aumüller, Bals, Barth, Bartsch, Basler, Bauer, Baum, Becker, Behr, Berger, Bien, Cetin, Czubayko, Daut, Eilers, Engenhardt-Cabillic, Feuser, Figiel, Fuchs-Winkelmann, Funk, C. Görk, K. Görk, Gress, Grimm, Grundmann, Grzeschik, Gudermann, Hasilik, Hamer, Hertl, Heverhagen, Höffken, Hoyer, Jerrentrup, Kalinowski, Kann, Kanngießer, Kill, Klenk, Klingmüller, Klose, König, Kolb-Niemann, Koolman, Krause, Kretschmer, Krieg, Kroll, Krones, Kuhn, Lill, Löffler, Lohoff, Lorenz, Maisch, Maier, Mandrek, Martin, Meier, Michl, Moll, Moosdorf, Mueller, Müller, Mutters, Neubauer, Neumüller, Nimsky, Oertel, Pagenstecher, Plant, Ramaswamy, Renz, Richter, Riße, Röhm, Röper, Rominger, Rothmund, Ruchholtz, H. Schäfer, J. Schäfer, Schlosser, Schmidt, Seitz, Steiniger, Steinkamp, Vogelmeier, Voigt, Wagner, Weihe, Werner, Wulf, Zovko.

V. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, ohne die die Durchführung und Vollendung der vorliegenden Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Besonderen Dank möchte ich meinem Betreuer **Prof. Dr. Peter Alter** für die freundliche Überlassung des Promotionsthemas sowie für die durchgehende gute Unterstützung und hervorragende Betreuung aussprechen.

Der Klinik für Innere Medizin, Schwerpunkt Kardiologie unter der Leitung von **Herrn Prof. Dr. B. Maisch** ebenso wie dem Zentrum für diagnostische Radiologie unter der Leitung von **Herrn Prof. Dr. K. J. Klose** danke ich für die Überlassung der nötigen Räumlichkeiten inklusive des MRT-Arbeitsplatzes sowie für die gute und lehrreiche Betreuung während der Arbeit sowie im praktischen Jahr. Allen voran sind hier besonders **Herr Prof. Dr. Heinz Rupp** (Kardiologie) sowie **Frau Prof. Marga Rominger** und **Herr Dr. Jens Figiel** (Radiologie) zu nennen. Danken möchte ich aber auch allen anderen **Mitarbeitern der Kardiologie und Radiologie** für Ihre Unterstützung mit hilfreichen Tipps, geduldiger Hilfe und kleinen Ablenkungen.

Danken möchte ich darüber hinaus meinen beiden Mit-Doktoranden **Florian Stoll** und **Jessica Wagner** für die hervorragende Zusammenarbeit und die gute Zeit.

Abschließend möchte ich in besonderem Maße **meinen Eltern** ebenso wie **meinen Großeltern** für die ständige moralische und finanzielle Unterstützung während meiner schulischen und universitären Ausbildung danken. Ohne sie wäre dieses Studium und das Anfertigen dieser Arbeit nicht möglich gewesen. Danke auch meinem **Bruder Simon** für das regelmäßige Korrekturlesen dieser Arbeit und für die konstruktive Kritik.

Zu guter Letzt möchte ich **Britta** danken. Danke für die fortwährende Unterstützung, die konstruktive Kritik und dafür, dass du einfach für mich da bist! Danke!

VI. Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „Das Late Gadolinium Enhancement in der Magnetresonanztomographie ist assoziiert mit einer erhöhten linksventrikulären Wandspannung und Masse bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie“ in der Klinik für Innere Medizin, Schwerpunkt Kardiologie unter Leitung von Prof. Dr. P. Alter ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Die vorliegende Arbeit ist in folgenden Publikationsorganen veröffentlicht:

- Alter, P.; Rupp, H.; Adams, P.; Stoll, F.; Figiel, J.H.; Klose, K.J.; Rominger, M.B.; B. Maisch. Occurance of late gadolinium enhancement is associated with increased left ventricular wall stress and mass in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *European journal of heart failure*. 2011;**13** (9):937-44.
- Abstract: Alter, P.; Rupp, H.; Adams, P.; Stoll, F.; Wagner, J.; Rominger, MB.; B. Maisch. Increased left ventricular wall stress is related to magnetic resonance based late gadolinium enhancement pattern. *Clin Res Cardiol*. 2010;**99** (Supp. 1), P757.

Marburg, den 22.01.2012
